

明 細 書

新規三環性複素環化合物

5 技術分野

本発明は、ストレスに起因する疾患の予防および／または治療に有用な新規三環性複素環化合物、その製造方法および用途に関する。

背景技術

- 10 ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体 (Mitochondrial benzodiazepine receptor ; 以下、MBRと略する。) は、1977年にベンゾジアゼピン類が結合するGABA_A受容体に存在するベンゾジアゼピン結合部位とは異なる受容体として同定され (サイエンス(Science), 198, 849-851 頁, 1977 年 ; プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ(Proc. Natl. Acad. Sci.), 89, 3805-3809 頁, 1977 年) 、生理的機能は必ずしも明らかになっていないが、ステロイド合成、細胞の分化および増殖、免疫機能調節等に関与していることが報告されている。MBRは末梢組織においては副腎皮質、心臓、平滑筋、腎臓、肺、精巣のほか、赤血球、血小板、単球、マクロファージ等の免疫系
- 20 細胞に存在し、中枢神経系においては脈絡叢、松果体、嗅球、大脳皮質、海馬等に存在している。中枢神経系における発現細胞は主にグリア細胞であることが知られており、アルツハイマー病、脳虚血、多発性硬化症、ハンチントン病等の神経変性疾患に伴いその発現量が増大するため、グリオシスのマーカーとして用いられている。
- 25 MBRはミトコンドリア外膜に存在し、コレステロールを細胞内からP-450_{sc}cの活性部位であるミトコンドリア内膜に輸送している。脳内で

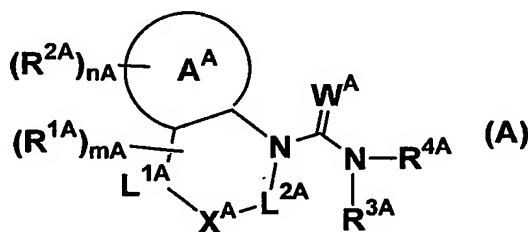
合成されるステロイドはニューロステロイドと呼ばれ、ステロイド前駆体であるコレステロールが、側鎖切断酵素 P-450_{ssc} によって代謝され、プレグネノロンに変換される段階がステロイド生成系の第一段階である。しかし、P-450_{ssc} による代謝よりもむしろこの輸送過程がステロイド生成系の律速段階であることが示されており、MBRの機能を調節することができれば脳内ニューロステロイド含量を調節することが可能であると考えられる。実際に GABA_A 受容体ベンゾジアゼピン結合部位および MBR の内因性リガンドとして同定されているジアゼパム結合阻害たんぱく質 (Diazepam binding inhibitor ; 以下、DBI と略することがある。) は、ラット脳や、グリオーマ細胞由来のミトコンドリア画分においてプレグネノロン合成を促進することが報告されている。

ラットに音ストレスを負荷すると、海馬において DBI 含量が増加すること、抑うつ患者の脳脊髄液中 DBI 濃度が上昇していることが示されており、ストレス状態時にニューロステロイド産生量は増大していると予想される。これを裏付ける実験結果として、強制水泳、フットショック (Foot Shock)、二酸化炭素暴露、拘束等のストレスをラットに負荷すると、脳内で各種ニューロステロイド含量が増大することが報告されている。

ニューロステロイドはその種類により、様々な受容体、イオンチャネルの機能を正あるいは負に調節する。例えばプレグネノロン硫酸およびデヒドロエピアンドロステロン硫酸は GABA_A 受容体機能を抑制するが、プロゲステロン、アロプレグナノロンおよびテトラヒドロキシコルチコステロンは活性化する。また、プレグネノロン硫酸は AMPA / カイニン酸型グルタミン酸受容体、グリシン受容体、電位依存性カルシウムチャネル機能も抑制するが、NMDA 型グルタミン酸受容体機能を活性化する。また、プロゲステロンはグリシン受容体とともに、アセチルコリン受容体機能を抑制する。さらにデヒドロエピアンドロステロン硫酸はシグマ (σ) 受容体機能を活性化するが、

- プロゲステロンは逆に抑制する。このように、ストレス状態時には脳内ニューロステロイド量が変化することにより、興奮性および抑制性情報伝達系のバランスが崩れることで、これらの神経系に様々に調節されている神経系、免疫系、内分泌系の活動も変化し、各種ストレス関連疾患が引き起こされると考えられる。さらにプレグネノロン硫酸は培養海馬神経細胞のNMDA誘発細胞死を増強することや、網膜神経細胞においてDNA断片化を伴う遅発性細胞死を引き起こすことが報告されていることを考慮すると、ストレス状態時の海馬CA3野の変性にも、少なくとも一部、プレグネノロン硫酸が関与している可能性が示唆される。
- 10 以上のように、ストレッサー負荷により乱れた興奮性・抑制性情報伝達のバランスを、ニューロステロイド産生を増大または抑制することにより望ましいバランス状態に改善することがストレス関連疾患の予防や治療には有効である。従って、MBRに親和性を有する化合物が提供されればこれらの疾患の予防および／または治療に極めて有用であることが期待される。
- 15 本発明の課題は、ストレスに起因する疾患の予防および／または治療剤としてMBRに親和性を有する化合物を提供することにある。

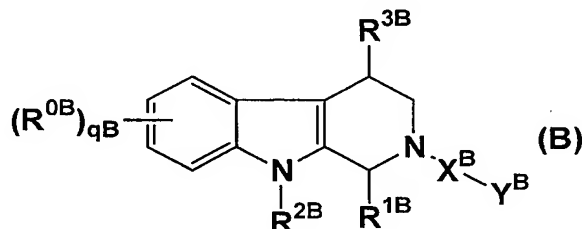
ストレス関連疾患の治療剤として、一般式 (A)



- (式中、環A^AはC 5～8 単環式炭素環あるいは5～8 員の1～2 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または1 個の硫黄原子を有する単環式複素環；X^Aは—CH₂—、—O—、—S—等；L^{1A}およびL^{2A}はそれぞれ独立して、単結合、C 1～4 アルキレン基またはC 2～4 アルケニレン基；R^{1A}およびR^{2A}はそれぞれ独立して、C 1～8 アルキル基等；m Aおよびn Aは0
- 20

または 1 ～ 4 の整数； R^{3A} は、水素原子、環 B^A 等； R^{4A} は水素原子、C 1 ～ 8 アルキル基等； W^A は酸素原子または硫黄原子を表わす。）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩が知られている（WO03/068753 号参照）。

また、三環性化合物（ β -カルボリン誘導体）として、一般式（B）



5

（式中、 R^{0B} はハロゲン原子、C 1 ～ 6 アルキル基等； R^{1B} は置換されていてもよいアリール基等； R^{2B} は水素原子、C 1 ～ 6 アルキル基等； R^{3B} は水素原子、C 1 ～ 6 アルキル基、アリール基等； X^B はC（=O）、 SO_2 、C（=O） NR^{aB} 等； Y^B は（ CH_2 ） n_B アリール基等； n_B は 0 ～ 4 を表わす。）

10 で示される、その薬学的に許容される塩またはその溶媒和物がホスホジエステラーゼ阻害剤として知られている（WO02/064591 号参照）

発明の開示

本発明者らは、MBRに親和性を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式（I）で示される本発明化合物が目的を達することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、

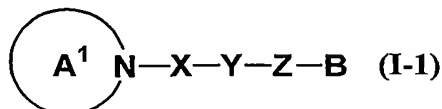
1. 一般式（I）



20 （式中、Aは置換基を有していてもよい環状基を表わし、X、YおよびZはそれぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数 1 ～ 3 のスペーサーを表わし、Bは置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい

環状基を表わす。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、

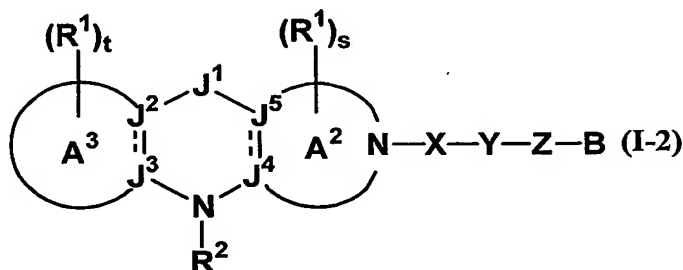
2. 一般式 (I-1)



- 5 (式中、環A¹は置換基を有していてもよい二環、三環または四環式含窒素複素環を表わし、その他の記号は前記1記載と同じ意味を表わす。ただし、環A¹は2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン環、1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1-ベンズアゼピン環、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンズオキサゼピン環、6, 7, 8, 9-テトラヒ
10 ドロ-5H-ピリド[2, 3-d]アゼピン環または5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ[3, 2-d]アゼピン環を表わさないものとする。)で示される前記1記載の化合物、

3. 環A¹が置換基を有していてもよい三環式または四環式含窒素複素環である前記2記載の化合物、

15 4. 一般式 (I-2)

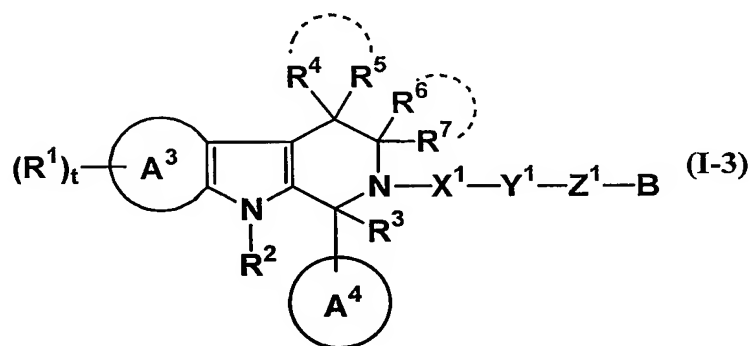


- (式中、環A²は単環式含窒素複素環を表わし、環A³は単環式炭素環または単環式複素環を表わし、複数のR¹はそれぞれ独立して置換基を表わし、R¹が複数である場合、2つのR¹が一緒になって置換基を有していてもよい環状
20 基を形成してもよく、R²は水素原子または置換基を表わし、tおよびsはそれぞれ独立して0または1~5の整数を表わすが、tおよびsの和は5以下

であり、 J^1 は結合手、置換基を有していてもよい炭素原子、置換基を有していてもよい窒素原子、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を表わし、 J^2 、 J^3 、 J^4 および J^5 はそれぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を表わし、 $-----$ は一重結合または二重結合を表わし、その他の記号は前記

5 1 記載と同じ意味を表わす。) で示される前記 3 記載の化合物、

5. 一般式 (I-3)



(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、水素原子または置換基を表わすか、 R^4 と R^5 、および/または R^6 と R^7 は結合する炭素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい環状基を表わしてもよく、環

10 A^4 は置換基を有していてもよい環状基を表わし、 X^1 および Z^1 はそれぞれ独立して、結合手、置換基を有していてもよいC 1~3アルキレン基、置換基を有していてもよいC 2~3アルケニレン基または置換基を有していてもよいC 2~3アルキニレン基を表わし、 Y^1 は $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=O)NR^{103}-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)O-$ または $-SO_2NR^{103}-$ 基を表わし、 R^{103} は水素原子または置換基を表わし、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 で示される置換基数の和は4以下であり、その他の記号は前記 1 および 4 記載と同じ意味を表わす。) で示される前記 4 記載の化合物、

6. R^4 および R^5 が同時に置換基を表わすか、または R^4 と R^5 が結合する炭素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい環状基を表わす前記 5 記載の化合物、

20

7. R^3 が置換基を表わす前記5記載の化合物、
8. R^6 および R^7 が同時に置換基を表わすか、または R^6 と R^7 が結合する炭素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい環状基を表わす前記5記載の化合物、
- 5 9. 環 A^3 が単環式複素環である前記5記載の化合物、
- 10 10. Bが置換基を有していてもよいC3～10の単環または二環式炭素環または置換基を有していてもよい3～10員の単環または二環式複素環である前記5記載の化合物、
11. 環 A^4 が置換基を有していてもよいC3～10の単環または二環式炭素環または置換基を有していてもよい3～10員の単環または二環式複素環である前記5記載の化合物、
12. Y^1 が $-C(=O)-$ または $-C(=O)NR^{103}-$ である前記5記載の化合物、
13. (1)N-(3, 5-ジメチルフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド、
- 15 (2)N-(3-メチルフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド、
- (3)N-(3, 5-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド、
- 20 (4)6-メトキシ-N-(3-メチルフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド、
- (5)6-メトキシ-N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド、
- (6)N-(3, 5-ジクロロフェニル)-6-メトキシ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド、
- 25 (7)1-(3-フルオロフェニル)-N-フェニル-1, 3, 4, 9-テトラ

- ヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド、
- (8) 1-(3-フルオロフェニル)-N-(3-メチルフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド、
- (9) N-(3, 5-ジメチルフェニル)-1-(3-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド、
- 5 (10) 2-アセチル-1-(3-フルオロフェニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン、
- (11) 2-({[5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] チオ} アセチル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン、
- 10 (12) 2-{ [(2, 5-ジメトキシフェニル) チオ] アセチル}-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン、
- (13) 6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-2-({[5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] チオ} アセチル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン、
- 15 (14) 2-{ [(2, 5-ジメトキシフェニル) チオ] アセチル}-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン、
- (15) 6-メトキシ-N-(3-メチルフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド、
- 20 (16) N-(3, 5-ジメチルフェニル)-1-(3-フルオロフェニル)-1, 9-ジヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン]-2 (3H)-カルボキサミド、
- (17) rac-(1R, 3S)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)-1-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド、
- 25

- (18) *rac* - (1R, 3R) - N - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2H - β - カルボリン - 2 - カルボキサミド、
- (19) N - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - (トリメチルシリル) - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2H - β - カルボリン - 2 - カルボキサミド、
- (20) N - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 4, 4 - ジメチル - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2H - β - カルボリン - 2 - カルボキサミド、
- 10 (21) 2 - アセチル - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 9 - テトラヒドロスピロ [β - カルボリン - 4, 1' - シクロプロパン]、
- (22) 2 - (ベンジルスルホニル) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - β - カルボリン、
- (23) *rac* - (1R, 3R) - 2 - アセチル - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - β - カルボリン、
- 15 (24) メチル 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3, 3 - ジメチル - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2H - β - カルボリン - 2 - カルボキシレート、および
- (25) N - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 8 - (3 - フルオロフェニル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - カルボキサミド
- 20

から選択される前記4記載の化合物、

14. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、

- 25 15. ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体介在性疾患の予防および／または治療剤である前記14記載の医薬組成物、

16. ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体介在性疾患がストレスに起因する疾患である前記15記載の医薬組成物、
17. ストレスに起因する疾患が、ストレスに起因する中枢性疾患、ストレスに起因する呼吸器系疾患および／またはストレスに起因する消化器系疾患
- 5 である前記16記載の医薬組成物、
18. ストレスに起因する中枢性疾患が不安関連疾患、睡眠障害、うつ病および／またはてんかんであり、ストレスに起因する呼吸器系疾患が喘息であり、ストレスに起因する消化器系疾患が過敏性腸症候群である前記17記載の医薬組成物、
- 10 19. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、N-オキシド体、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを含有してなる中枢性疾患、呼吸器系疾患および／または消化器系疾患の予防および／または治療剤、
20. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、抗不安薬、抗うつ薬、
- 15 抗パーキンソン薬、統合失調治療薬、抗てんかん薬、喘息治療薬、消化性潰瘍治療薬、消化管機能調整薬、止瀉薬、瀉下薬、血圧降下薬、抗不整脈薬、強心薬および排尿障害治療薬から選択される1種以上とを組み合わせる医薬、
21. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体介在性疾患の予防および／または治療方法、および
- 20 22. ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体介在性疾患の予防および／または治療剤を製造するための前記1記載の一般式(I)で示される化合物、
- 25 その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグの使用に関する。

- 本明細書中、Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」における環状基とは、例えば炭素環および複素環等が挙げられる。炭素環としては、例えばC 3～20の単環、二環、三環または四環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環、三環または四環式炭素環、および架橋した二環、三環または四環式炭素環等が挙げられる。
- C 3～20の単環、二環、三環または四環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環としては、例えばベンゼン、アズレン、ナフタレン、フェナントレン、アントラセン、トリフェニレン、クリセン、ナフタセン、プレイアデン、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フルオランセン、アセフェナンスリレン、アセアンスリレン、ピレン環等が挙げられる。
- スピロ結合した二環、三環または四環式炭素環、および架橋した二環、三環または四環式炭素環としては、例えばスピロ [4. 4] ノナン、スピロ [4. 5] デカン、スピロ [5. 5] ウンデカン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプター2-エン、ビスクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビスクロ [3. 1. 1] ヘプター2-エン、ビスクロ [2. 2. 2] オクタン、ビスクロ [2. 2. 2] オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。複素環としては、例えば酸素原子、

- 窒素原子および／または硫黄原子から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 3 ～ 20 員の単環、二環、三環または四環式芳香族性複素環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部
- 5 飽和されていてもよい 3 ～ 20 員の単環、二環、三環または四環式芳香族性複素環としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、
- 10 フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、
- 15 フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ピロロピリジン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジ
- 20 アゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサントレン、ジベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、ピリドナフチリジン、ピラゾロイソキノリン、ピラゾロナフチリジン、ピリミドインドール、インドリジノ
- 25 インドール、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テト

- ラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロ
ピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラ
ジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジ
ン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、
5 ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロ
ジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、
オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テト
ラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒド
ロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチ
10 オフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピ
ン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、
テトラヒドロオキサゾール (オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、
テトラヒドロイソオキサゾール (イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾー
ル、テトラヒドロチアゾール (チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、
15 テトラヒドロイソチアゾール (イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テ
トラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジ
アゾール (オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサ
ジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオ
キサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒド
20 ロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジ
アゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール (チアジ
アゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジ
アジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチ
アゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロ
25 チアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、
オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パー

- ヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、テトラヒドロピロロピリジン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、テトラピリドナフチリジン、テトラヒドロ- β -カルボリン (例えば、2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン等)、テトラヒドロピリドピロロピリジン (例えば、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン、2, 3, 4, 9-テトラヒ

- ドロー１Ｈーピリド〔４′，３′：４，５〕ピロロ〔２，３－ｃ〕ピリジン、
 ６，７，８，９－テトラヒドロー５Ｈーピリド〔３′，４′：４，５〕ピロ
 ロ〔２，３－ｃ〕ピリジン、６，７，８，９－テトラヒドロー５Ｈーピリド
 〔４′，３′：４，５〕ピロロ〔３，２－ｂ〕ピリジン等)、６，７，８，
 ５ ９－テトラヒドロー５Ｈーピリド〔４′，３′：４，５〕ピロロ〔２，３－
 ｄ〕ピリミジン、ジヒドロアゼピノインドール、ヘキサヒドロアゼピノイン
 ドール(例えば、１，２，３，４，５，１０－ヘキサヒドロアゼピノ〔３，
 ４－ｂ〕インドール、１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロアゼピノ〔４，
 ３－ｂ〕インドール等)、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、テトラヒド
 １０ ロピラゾロナフチリジン、ジヒドロアゼピノインダゾール、ヘキサヒドロア
 ゼピノインダゾール、ジヒドロピラゾロピリドアゼピン、ヘキサヒドロピラ
 ザロピリドアゼピン、テトラヒドロピリミドインドール、ジヒドロチアジノ
 インドール、テトラヒドロチアジノインドール、ジヒドロオキサジノインド
 ール、テトラヒドロオキサジノインドール、ヘキサヒドロインドリジノイン
 １５ ドール、ジヒドロインドロベンゾジアゼピン、オクタヒドロインドロキノリ
 ジン、ヘキサヒドロイミダゾピリドインドール、ヘキサヒドロピロロチアゼ
 ピノインドール、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオ
 キサイندان、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジ
 チアン、アザスピロ〔４．４〕ノナン、オキサザスピロ〔４．４〕ノナン、
 ２０ オキサアザスピロ〔２．５〕オクタン、ジオキサスピロ〔４．４〕ノナン、
 アザスピロ〔４．５〕デカン、チアスピロ〔４．５〕デカン、ジチアスピロ
 〔４．５〕デカン、ジオキサスピロ〔４．５〕デカン、オキサザスピロ〔４．
 ５〕デカン、アザスピロ〔５．５〕ウンデカン、オキサスピロ〔５．５〕ウ
 ンデカン、ジオキサスピロ〔５．５〕ウンデカン、２，３，４，９－テトラ
 ２５ ヒドロスピロ〔β－カルボリン－１，１′－シクロペンタン〕、１，２，３，
 ９－テトラヒドロスピロ〔β－カルボリン－４，１′－シクロプロパン〕、

- 1, 2, 4, 9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-3, 1'-シクロ
 プロパン]、1, 2, 3, 9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-4,
 1'-シクロブタン]、1, 2, 4, 9-テトラヒドロスピロ [β -カルボ
 リン-3, 1'-シクロブタン]、1, 2, 3, 9-テトラヒドロスピロ [β -
 5 -カルボリン-4, 1'-シクロペンタン]、1, 2, 4, 9-テトラヒド
 ロスピロ [β -カルボリン-3, 1'-シクロペンタン]、アザビシクロ [2.
 2. 1] ヘプタン、オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビシクロ
 [3. 1. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、オキサビ
 シクロ [3. 2. 1] オクタン、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ジ
 10 アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン環等が挙げられる。

- 本明細書中、Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」における
 置換基とは、例えば (1) 置換基を有していてもよい炭化水素基、(2) 置
 換基を有していてもよい炭素環基、(3) 置換基を有していてもよい複素環
 基、(4) 置換基を有していてもよい水酸基、(5) 置換基を有していても
 15 よいメルカプト基、(6) 置換基を有していてもよいアミノ基、(7) 置換
 基を有していてもよいカルバモイル基、(8) 置換基を有していてもよいス
 ルファモイル基、(9) カルボキシ基、(10) アルコキシカルボニル基
 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニ
 ル、イソプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等のC 1~6アル
 20 コキシカルボニル基等)、(11) スルホ基 ($-SO_3H$)、(12) スルフ
 イノ基、(13) ホスホノ基、(14) ニトロ基、(15) シアノ基、(1
 6) アミジノ基、(17) イミノ基、(20) ジヒドロボロノ基 ($-B(OH)_2$)、
 (19) ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、
 (20) アルキルスルフィニル基 (例えば、メチルスルフィニル、エチルス
 25 ルフィニル等のC 1~4アルキルスルフィニル基等)、(21) 芳香環スル
 フィニル基 (例えば、フェニルスルフィニル等のC 6~10芳香環スルフィ

- ニル基等)、(22) アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1~4アルキルスルホニル基等)、(23) 芳香環スルホニル基(例えば、フェニルスルホニル等のC6~10芳香環スルホニル基等)、(24) オキシ基、(25) チオキシ基、(26) (C1~6アルコキシイミノ)メチル基(例えば(メトキシイミノ)メチル基等)、(27) アシル基、(28) ホルミル基、(29) 置換基を有していてもよい水酸基で置換されたアルキル基、(30) 置換基を有していてもよいメルカプト基で置換されたアルキル基、(31) 置換基を有していてもよいアミノ基で置換されたアルキル基、(32) (置換基を有していてもよいアルキル)オキシカルボニル基、(33) トリ(C1~6アルキル)シリル基(例えば、トリメチルシリル基等)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1乃至5個置換していてもよい。

- 「(1) 置換基を有していてもよい炭化水素基」における炭化水素基としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキリデン基、アルケニリデン基等が挙げられる。

- アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基等の直鎖状または分枝状のC1~20アルキル基等が挙げられ、好ましくは直鎖状または分枝状のC1~8アルキル基であり、さらに好ましくは直鎖状または分枝状のC1~6アルキル基である。

- アルケニル基としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル等の直鎖状または分枝状のC2~8アルケニル基等が挙げられ、好ましくは直鎖状または分枝状のC2~

6 アルケニル基が挙げられる。

アルキニル基としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル等の直鎖状または分枝状のC 2～8アルキニル基等が挙げられ、好ましくは直鎖状または分枝状のC 2～

5 6 アルキニル基が挙げられる。

アルキリデン基としては、例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン、ヘプチリデン、オクチリデン基等の直鎖状または分枝状のC 1～8アルキリデン基等が挙げられる。

10 アルケニリデン基としては、例えば、エテニリデン、プロペニリデン、ブテニリデン、ペンテニリデン、ヘキセニリデン、ヘプテニリデン、オクテニリデン基等の直鎖状または分枝状のC 2～8アルケニリデン基等が挙げられる。

ここで炭化水素基の置換基としては、例えば、水酸基、メルカプト基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、モノーまたはジーC 1～6
15 アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、N-芳香環アミノ基（例えば、N-フェニルアミノ基等）、N-芳香環-N-アルキルアミノ基（例えば、N-フェニル-N-メチルアミノ基、N-フェニル-N-エチルアミノ基、N-フェニル-N-プロピルアミノ基、N-フェニル-N-ブチルアミノ基、N-フェニル-N-ペンチルアミノ基、N-フェニル-N-ヘキシルアミノ基等）、アシルアミノ基、N-アシル-N-アルキルアミノ基、C 1～6アル
20 コキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ヘキシルオキシ等）、C 3～7シクロアルキル-C 1～6アルコキシ基（例えば、シクロヘキシルメチルオキシ基、シクロペンチルエチルオキシ基等）、
25 C 3～7シクロアルキルオキシ基（例えば、シクロヘキシルオキシ基等）、C 7～15アラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキ

- シ、フェニルプロピルオキシ、ナフチルメチルオキシ、ナフチルエチルオキシ等)、フェノキシ基、C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、C 1 ~ 6 アルキルカルボニルオキシ基 (例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、C 1 ~ 6 アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等)、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等の C 1 ~ 4 アルキルスルホニル基等)、芳香環スルホニル基 (例えば、フェニルスルホニル等の C 6 ~ 10 芳香環スルホニル基等)、置換基を有していてもよいカルバモイル基 (例えば、無置換のカルバモイル基、N-モノ-C 1 ~ 6 アルキルカルバモイル (例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル等)、N, N-ジC 1 ~ 6 アルキルカルバモイル (例えば、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N, N-ジプロピルカルバモイル、N, N-ジブチルカルバモイル等)、ピペリジン-1-イルカルボニル基等)、アシル基、置換基を有していてもよい炭素環基、および置換基を有していてもよい複素環基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1 乃至 4 個置換していてもよい。ここで、N-アシル-N-アルキルアミノ基におけるアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖状または分岐鎖状の C 1 ~ 6 アルキル基等が挙げられる。また、アシル基、アシルアミノ基およびN-アシル-N-アルキルアミノ基におけるアシル基は、後述する「(27) アシル基」と同じ意味を表わす。
- また、置換基を有していてもよい炭素環基、および置換基を有していてもよい複素環基は、後述する「(2) 置換基を有していてもよい炭素環基」、お

よび「(3) 置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす。

「(2) 置換基を有していてもよい炭素環基」における炭素環基は、前記 A で示される炭素環と同じ意味を表わす。ここで炭素環基の置換基としては、例えば、水酸基で置換されていてもよい直鎖状または分岐鎖状の C 1 ~ 8 アルキル基（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等）、直鎖状または分岐鎖状の C 2 ~ 6 アルケニル基（例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等）、直鎖状または分岐鎖状の C 2 ~ 6 アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等）、水酸基、直鎖状または分岐鎖状の C 1 ~ 6 アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブチルオキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、メルカプト基、直鎖状または分岐鎖状の C 1 ~ 6 アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等）、アミノ基、モノーまたはジ- C 1 ~ 6 アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ等）、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、直鎖状または分岐鎖状の C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、直鎖状または分岐鎖状の C 1 ~ 6 アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ基等）、トリハロメチル基（例えば、トリフルオロメチル等）、トリハロメトキシ基（例えば、トリフルオロメトキシ等）、トリハロメチルチ

オ基（例えば、トリフルオロメチルチオ等）、ジハロメチルチオ基（例えば、ジフルオロメチルチオ等）、オキソ基、炭素環（前記Aで示される炭素環と同じ意味を表わす。）、複素環（前記Aで示される複素環と同じ意味を表わす。）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1乃至4個
5 置換していてもよい。

「（3）置換基を有していてもよい複素環基」における複素環基は、前記Aで示される複素環と同じ意味を表わす。ここで、複素環基の置換基は、前記「（2）置換基を有していてもよい炭素環基」における置換基と同じ意味を表わす。

10 「（4）置換基を有していてもよい水酸基」、「（5）置換基を有していてもよいメルカプト基」および「（6）置換基を有していてもよいアミノ基」における置換基としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基（前記「（1）置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。）、
置換基を有していてもよい炭素環基（前記「（2）置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい複素環基
15 （前記「（3）置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす。）、アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1～4アルキルスルホニル基等）、芳香環スルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のC6～10芳香環スルホニル基等）、アシル基（後述する
20 「（27）アシル基」と同じ意味を表わす。）、（置換基を有していてもよいアルキル）オキシカルボニル基（後述する「（32）（置換基を有していてもよいアルキル）オキシカルボニル基」と同じ意味を表わす。）等が挙げられる。

「（7）置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、例えば、
25 無置換のカルバモイル基、N-モノ-C1～6アルキルカルバモイル（例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカル

バモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル等)、
N, N-ジC 1~6 アルキルカルバモイル (例えば、N, N-ジメチルカル
バモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N, N-ジプロピルカルバモイ
ル、N, N-ジブチルカルバモイル等)、ピペリジン-1-イルカルボニル
5 基等が挙げられる。

「(8) 置換基を有していてもよいスルファモイル基」としては、例えば、
無置換のスルファモイル基、N-モノ-C 1~6 アルキルスルファモイル (例
えば、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピ
ルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファ
10 モイル等)、N, N-ジC 1~6 アルキルスルファモイル (例えば、N, N-
ジメチルスルファモイル、N, N-ジエチルスルファモイル、N, N-ジ
プロピルスルファモイル、N, N-ジブチルスルファモイル等) 等が挙げら
れる。

「(27) アシル基」としては、例えば、置換基を有していてもよいアル
15 キルカルボニル基 (基中、置換基を有していてもよいアルキルは前記「(1)
置換基を有していてもよい炭化水素基」中の「置換基を有していてもよいア
ルキル基」と同じ意味を表わす。)、置換基を有していてもよいアルケニル
カルボニル基 (基中、置換基を有していてもよいアルケニルは前記「(1)
置換基を有していてもよい炭化水素基」中の「置換基を有していてもよいア
20 ルケニル基」と同じ意味を表わす。)、置換基を有していてもよいアルキニ
ルカルボニル基 (基中、置換基を有していてもよいアルキニルは前記「(1)
置換基を有していてもよい炭化水素基」中の「置換基を有していてもよいア
ルキニル基」と同じ意味を表わす。)、置換基を有していてもよい炭素環カ
ルボニル基 (基中、置換基を有していてもよい炭素環は前記「(2) 置換基
25 を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表わす。)、置換基を有してい
てもよい複素環カルボニル基 (基中、置換基を有していてもよい複素環は前

記「(3) 置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす。) 等が挙げられる。

- 「(29) 置換基を有していてもよい水酸基で置換されたアルキル基」における置換基を有していてもよい水酸基は、前記「(4) 置換基を有していてもよい水酸基」と同じ意味を表わし、
- 5 「(29) 置換基を有していてもよいメルカプト基で置換されたアルキル基」における置換基を有していてもよいメルカプト基は、前記「(5) 置換基を有していてもよいメルカプト基」と同じ意味を表わし、
- 「(31) 置換基を有していてもよいアミノ基で置換されたアルキル基」における置換基を有していてもよいアミノ基は、前記
- 10 「(6) 置換基を有していてもよいアミノ基」と同じ意味を表わす。また、
- 「(29) 置換基を有していてもよい水酸基で置換されたアルキル基」、「(30) 置換基を有していてもよいメルカプト基で置換されたアルキル基」および「(31) 置換基を有していてもよいアミノ基で置換されたアルキル基」におけるアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、
- 15 ヘキシル基等の直鎖状または分岐鎖状のC1~6アルキル基等が挙げられる。

- 「(32) (置換基を有していてもよいアルキル) オキシカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルキルは、前記「(1) 置換基を有していてもよい炭化水素基」中の「置換基を有していてもよいアルキル基」と
- 20 同じ意味を表わす。

本明細書中、Bで示される置換基を有していてもよい環状基における「環状基」は、前記Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」における環状基と同じ意味を表わす。

- 本明細書中、Bで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」は、前記Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」における置換基と同じ意味を表わす。
- 25

本明細書中、Bで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、前記Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」の置換基である「(1)置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。

本明細書中、Xで示される「主鎖の原子数1～3のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～3個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～3のスペーサー」としては、例えば置換基を有していてもよいC1～3アルキレン基、置換基を有していてもよいC2～3アルケニレン基、置換基を有していてもよいC2～3アルキニレン基、置換基を有していてもよい窒素原子(—NH—)、—C(=O)—、—C(=S)—、—O—、—S—、—SO—、—SO₂—から選ばれる1～3個からなる2価基等が挙げられる。ここで、C1～3アルキレン基としては、例えばメチレン、エチレン、プロピレン基等が挙げられ、C2～3アルケニレン基としては、例えばエテニレン、プロペニレン基等が挙げられ、C2～3アルキニレン基としては、例えばエチニレン、プロピニレン基等が挙げられる。また、アルキレン基、アルケニレン基およびアルキニレン基の置換基および窒素原子の置換基としては、前記Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」と同じ意味を表わす。具体的には、例えば—CR¹⁰¹R¹⁰²—、—NR¹⁰³—、—C(=O)—、—C(=S)—、—O—、—S—、—NR¹⁰³C(=O)—、—C(=O)NR¹⁰³—、—SO₂—、—C(=O)O—、—SO₂NR¹⁰³—(式中、R¹⁰¹、R¹⁰²、R¹⁰³は水素原子を表わすか、前記Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」と同じ意味を表わす。)等が挙げられる。

本明細書中、Yで示される「主鎖の原子数1～3のスペーサー」は、前記Xで示される「主鎖の原子数1～3のスペーサー」と同じ意味を表わす。

本明細書中、Zで示される「主鎖の原子数1～3のスペーサー」は、前記

Xで示される「主鎖の原子数1～3のスペーサー」と同じ意味を表わす。

- 本明細書中、環A¹で示される置換基を有していてもよい二環式含窒素複素環における「二環式含窒素複素環」としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいてもよい、一部または全部飽和されていてもよい4～15員の二環式芳香族性複素環等が挙げられる。少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいてもよい、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の二環式芳香族性複素環としては、例えば
- 10 インドール、イソインドール、インダゾール、プリン、ピロロピリジン、ベンゾイミダゾール、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾトリアゾール、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、
- 15 ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、テトラヒドロピロロピリジン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、アザスピロ〔4.4〕ノナン、オキサザスピロ〔4.4〕ノナン、オキ
- 20
- 25

サアザスピロ [2. 5] オクタン、アザスピロ [4. 5] デカン、オキサザスピロ [4. 5] デカン、アザスピロ [5. 5] ウンデカン、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン等が挙げられる。

- 5 本明細書中、環A¹で示される置換基を有していてもよい二環式含窒素複素環における「置換基」は、前記Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」における置換基と同じ意味を表わす。

- 本明細書中、環A¹で示される置換基を有していてもよい三環式含窒素複素環における「三環式含窒素複素環」としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいてもよい、一部または全部飽和されていてもよい5～15員の三環式芳香族性複素環等が挙げられる。少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいてもよい、一部または全部飽和されていてもよい5～15員の三環式芳香族性複素環としては、例えばカルバゾール、β-カルボリン、フェノチアジン、フェノキサジン、ペリミジン、ピラゾロイソキノリン、ピラゾロナフチリジン、ピリミドインドール、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、テトラピリドナフチリジン、テトラヒドロβ-カルボリン（例えば、2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン等）、テトラヒドロピリドピロロピリジン（例えば、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン、2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-c] ピリジン、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [3', 4' : 4, 5] ピロロ [2, 3-c] ピリジン、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' :

4, 5] ピロロ [3, 2-b] ピリジン等)、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-d] ピリミジン、ジヒドロアゼピノインドール、ヘキサヒドロアゼピノインドール (例えば、1, 2, 3, 4, 5, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール、1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 3-b] インドール等)、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、テトラヒドロピラゾロナフチリジン、ジヒドロアゼピノインダゾール、ヘキサヒドロアゼピノインダゾール、ジヒドロピラゾロピリドアゼピン、ヘキサヒドロピラゾロピリドアゼピン、テトラヒドロピリミドインドール、ジヒドロチアジノインドール、テトラヒドロチアジノインドール、ジヒドロオキサジノインドール、テトラヒドロオキサジノインドール等が挙げられる。

本明細書中、環A¹で示される置換基を有していてもよい三環式含窒素複素環における「置換基」は、前記Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」における置換基と同じ意味を表わす。

15 本明細書中、環A¹で示される置換基を有していてもよい四環式含窒素複素環における「四環式含窒素複素環」としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいてもよい、一部または全部飽和されていてもよい6~20員の四環式芳香族性複素環等が挙げられる。少なくとも

20 1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいてもよい、一部または全部飽和されていてもよい6~20員の四環式芳香族性複素環としては、例えばインドリジノインドール、ヘキサヒドロインドリジノインドール、ジヒドロインドロベンゾジアゼピン、オクタヒドロインドロキノリジン、ヘキサヒドロイミダゾピリドインドール、ヘキサヒドロピロロチアゼピノインドール、

25 2, 3, 4, 9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-1, 1'-シクロ

ペンタン]、1, 2, 3, 9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン]、1, 2, 4, 9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-3, 1'-シクロプロパン]、1, 2, 3, 9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロブタン]、1, 2, 4, 9-テトラ
5 ヒドロスピロ [β -カルボリン-3, 1'-シクロブタン]、1, 2, 3, 9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロペンタン]、1, 2, 4, 9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-3, 1'-シクロペンタン] 環等が挙げられる。

本明細書中、環A¹で示される置換基を有していてもよい四環式含窒素複素
10 環における「置換基」は、前記Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」における置換基と同じ意味を表わす。

本明細書中、環A²または環A³で示される単環式含窒素複素環としては、
例えば少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および
／または硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいてもよい、
15 一部または全部飽和されていてもよい3～10員の単環式芳香族性複素環等
が挙げられる。3～10員の単環式芳香族性複素環としては、例えばピロー
ル、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピロリン、イミダゾリン、
ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒド
ロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリ
20 ダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピ
ン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、
ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、
ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒ
ドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼ
25 ピン、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、
ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン等が挙げられる。

環A²で示される環として好ましくは、5～7員の単環式含窒素複素環であり、具体的には、例えば少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含んでいてもよい、一部または全部飽和されていてもよい5～7員の単環式芳香族性複素環等が挙げられる。5～7員の単環式芳香族性複素環としては、例えばピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピロリン、イミダゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン等が挙げられる。

環A³で示される単環式炭素環としては、例えばC₃～C₁₀の単環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環等が挙げられる。C₃～C₁₀の単環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環としては、例えばシクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン等が挙げられる。

環A³で示される環として好ましくは、C₅～C₇の単環式炭素環であり、具体的には、例えばC₅～C₇の単環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環等が挙げられる。C₅～C₇の単環式芳香族性炭素環、

その一部または全部が飽和されている炭素環としては、例えばシクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、ベンゼン等が挙げられる。

- 5 本明細書中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 で示される置換基は、前記Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」における置換基と同じ意味を表わす。

本明細書中、 J^1 で示される「置換基を有していてもよい炭素原子」における置換基は、前記Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」における置換基と同じ意味を表わし、1乃至2個置換していてもよい。

- 10 本明細書中、 J^1 で示される「置換基を有していてもよい窒素原子」における置換基は、前記Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」における置換基と同じ意味を表わす。

本明細書中、 J^1 で示される酸化されていてもよい硫黄原子としては、例えば $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ 基等が挙げられる。

- 15 環A⁴で示される「置換基を有していてもよい環状基」は、前記Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表わす。

- 本明細書中、2つの R^1 が一緒になって形成する「置換基を有していてもよい環状基」、 R^4 と R^5 および／または R^6 と R^7 が結合する炭素原子と一緒に形成する、「置換基を有していてもよい環状基」としては、例えばC
20 3～10の単環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～10員の単環式芳香族性複素環等が挙げられる。C 3～10の単環式芳香族性炭素環、
その一部または全部が飽和されている炭素環としては、例えばシクロプロパ
25 ン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキ

セン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～10員の単環式芳香族性複素環としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン環等が挙げられる。

Aとして好ましくは、置換基を有していてもよい複素環であり、より好ま

しくは置換基を有していてもよい、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい4～20員の二環、三環または四環式芳香族性複素環であり、さらに好ましくは置換基を有していてもよい、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい11～18員の三環または四環式芳香族性複素環である。

環A¹として好ましくは、置換基を有していてもよい、少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい11～18員の三環式または四環式芳香族性複素環が好ましく、より好ましくは置換基を有していてもよい、少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに好ましくは、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい13～16員の三環式または四環式芳香族性複素環であり、特段好ましくは置換基を有していてもよい、2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン、1, 2, 3, 4, 5, 10-ヘキサヒドロアゼピノ[3, 4-b]インドール、1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 3-b]インドール、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン、2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-c]ピリジン、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3', 4': 4, 5]ピロロ[2, 3-c]ピリジン、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[3, 2-b]ピリジン、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、1, 2, 3, 9-テトラヒドロスピロ[β-カルボリン-4, 1'-シクロプロ

パン]、1, 2, 4, 9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-3, 1'-シクロプロパン]、1, 2, 3, 9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロブタン]、1, 2, 4, 9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-3, 1'-シクロブタン]、1, 2, 3, 9-テトラヒドロ
 5 スピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロペンタン]、1, 2, 4, 9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-3, 1'-シクロペンタン] 環である。

環A²として好ましくは、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、2, 3, 4, 7-テトラヒドロ-1H-アゼピン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピ
 10 リミジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-オキサジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-チアジン環等である。

環A³として好ましくは、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン環等である。

Xとして好ましくは、結合手、置換基を有していてもよいC1~3アルキ
 15 レン基、置換基を有していてもよいC2~3アルケニレン基、置換基を有していてもよいC2~3アルキニレン基であり、より好ましくは結合手、置換基を有していてもよいC1~3アルキレン基である。

Yとして好ましくは、-C(=O)-、-C(=S)-、-C(=O)NR¹⁰³-、-C(=S)NR¹⁰³-、-SO₂-、-C(=O)O-または-
 20 SO₂NR¹⁰³-であり、より好ましくは-C(=O)-、-C(=O)NR¹⁰³-、-SO₂-、-C(=O)O-、-SO₂NR¹⁰³-であり、特段好ましくは-C(=O)-、-C(=O)NR¹⁰³-である。

Zとして好ましくは、結合手、置換基を有していてもよいC1~3アルキ
 25 レン基、置換基を有していてもよいC2~3アルケニレン基、置換基を有していてもよいC2~3アルキニレン基であり、より好ましくは結合手、置換基を有していてもよいC1~3アルキレン基である。

Bで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」として好ましくは、水酸基、メルカプト基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、モノーまたはジ- C 1 ~ 6 アルキルアミノ基、C 1 ~ 6 アルコキシ基、C 1 ~ 6 アルキルカルボニルオキシ基、C 1 ~ 6 アルキルチオ基、ハロゲン原子、アシル基、置換基を有していてもよい炭素環基、および置換基を有していてもよい複素環基から任意に選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい、C 1 ~ 8 アルキル基、C 2 ~ 8 アルケニル基または C 2 ~ 8 アルキニル基である。

B および環 A⁴ で示される「置換基を有していてもよい環状基」として好ましくは、C 1 ~ 8 アルキル基、C 2 ~ 8 アルケニル基、C 2 ~ 8 アルキニル基、炭素環基、複素環基、水酸基、C 1 ~ 8 アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基等）、メルカプト基、C 1 ~ 8 アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ基等）、アミノ基、NR¹⁰⁴R¹⁰⁵基（基中、R¹⁰⁴およびR¹⁰⁵はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1 ~ 8 アルキル基を表わす。）、カルボキシ基、C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、オキシ基、アシル基、ホルミル基、およびトリ（C 1 ~ 6 アルキル）シリル基から任意に選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい、C 3 ~ 10 の単環または二環式炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環（例えば、ベンゼン、ナフタレン環等）、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 3 ~ 10 員の単環または二環式芳香族性複素環（例えば、ピ

リジン環等) 等が挙げられる。

Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」、および環A¹で示される「二環、三環または四環式含窒素複素環」における置換基、およびR¹で示される置換基として好ましくは、C 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、C 2～8アルキニル基、置換基を有していてもよい炭素環基、置換基を有していてもよい複素環基、水酸基、C 1～8アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基等）、メルカプト基、C 1～8アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ基等）、アミノ基、NR¹⁰⁴R¹⁰⁵基（基中、R¹⁰⁴およびR¹⁰⁵はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～8アルキル基を表わす。）、カルボキシル基、C 1～6アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、オキソ基、アシル基、ホルミル基、およびトリ（C 1～6アルキル）シリル基から任意に選択される1～4個の置換基等が挙げられる。

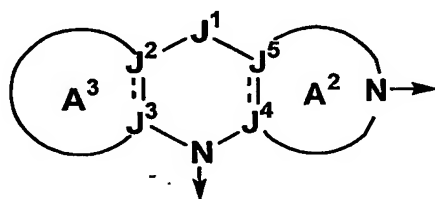
J¹として好ましくは、結合手、置換基を有していてもよい炭素原子であり、より好ましくは結合手である。

R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷で示される「置換基」として好ましくは、C 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、C 2～8アルキニル基、炭素環基、複素環基、水酸基、C 1～8アルコキシ基、メルカプト基、C 1～8アルキルチオ基、アミノ基、NR¹⁰⁴R¹⁰⁵基（基中、R¹⁰⁴およびR¹⁰⁵はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～8アルキル基を表わす。）、カルボキシル基、C 1～6アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、オキソ基、アシル基、ホルミル基、トリ（C 1～6アルキル）シ

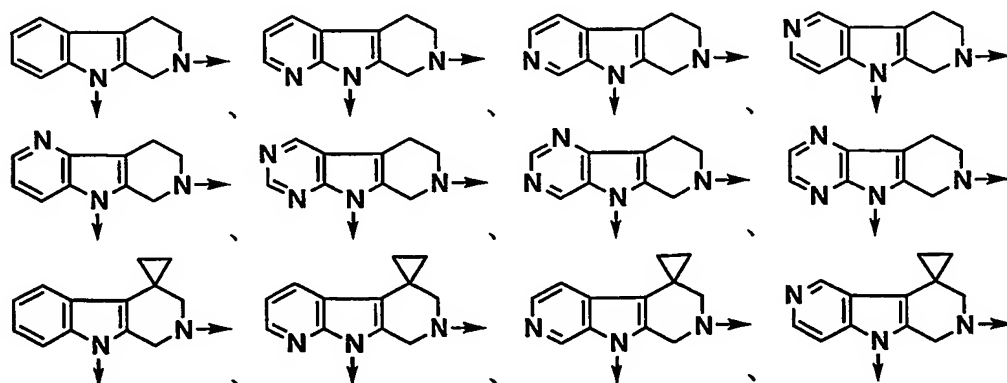
リル基等である。

- R^4 と R^5 および／または R^6 と R^7 が結合する炭素原子と一緒に表わす「置換基を有していてもよい環状基」として好ましくは、C 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、C 2～8アルキニル基、炭素環基、複素環基、水酸基、C 1～8アルコキシ基、メルカプト基、C 1～8アルキルチオ基、アミノ基、 $NR^{104}R^{105}$ 基（基中、 R^{104} および R^{105} はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～8アルキル基を表わす。）、カルボキシル基、C 1～6アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、オキソ基、アシル基、ホルミル基、トリ（C 1～6アルキル）シリル基等から任意に選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいC 3～8シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等）等である。

一般式（I-2）で示される化合物において、

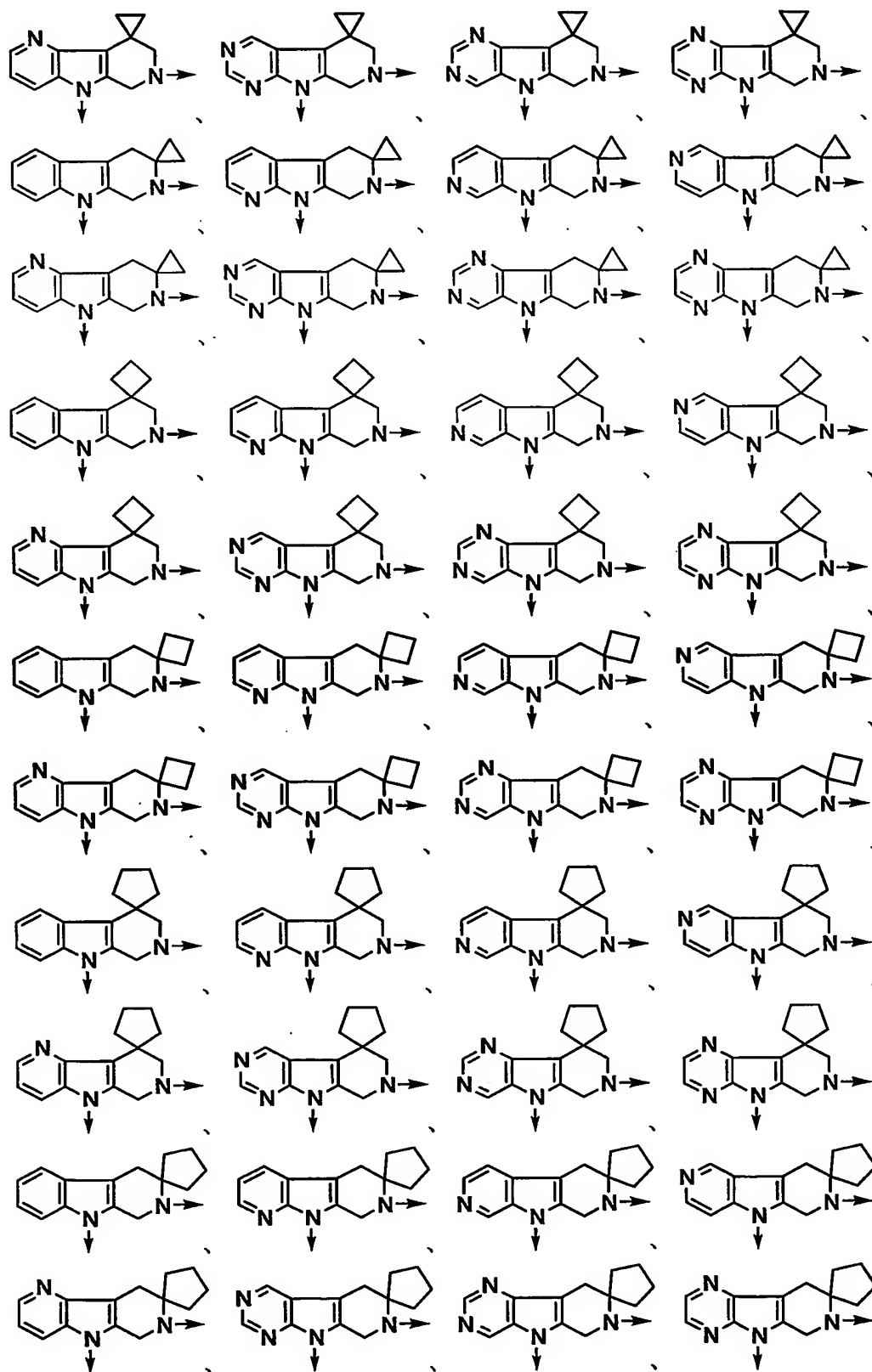


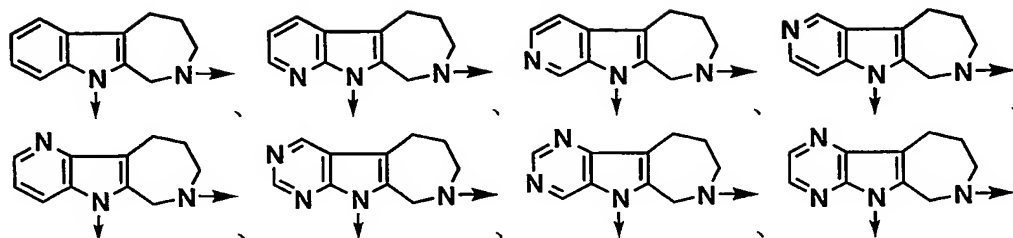
- （基中、下向きの矢印は R^2 と結合することを意味し、右向きの矢印はXと結合することを意味し、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）として好ましくは、



5

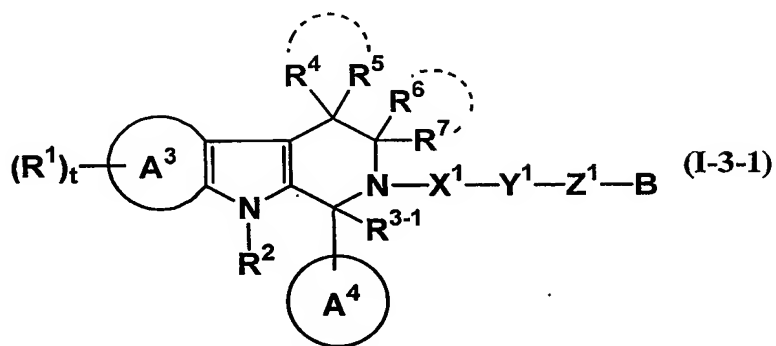
10





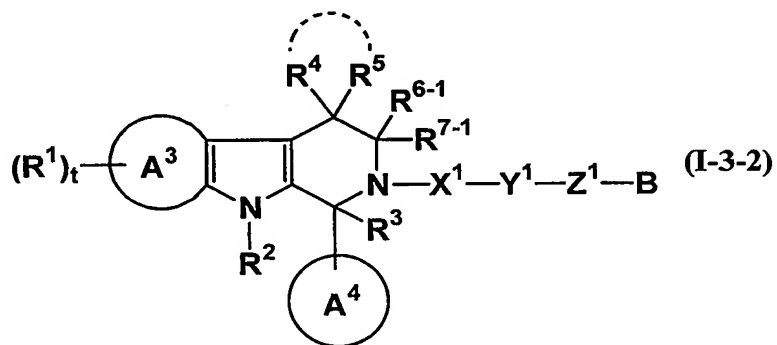
等である。

一般式 (I-3) で示される化合物として好ましくは、一般式 (I-3-1)

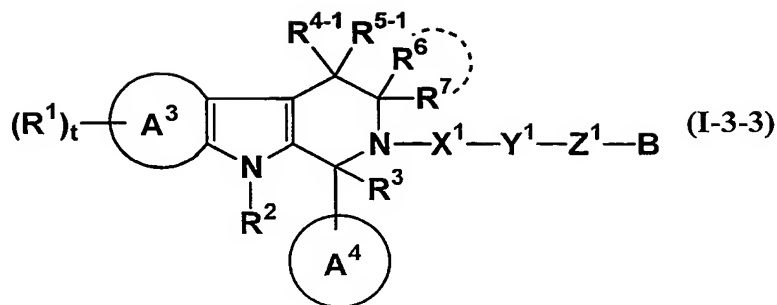


(基中、 R^{3-1} は置換基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

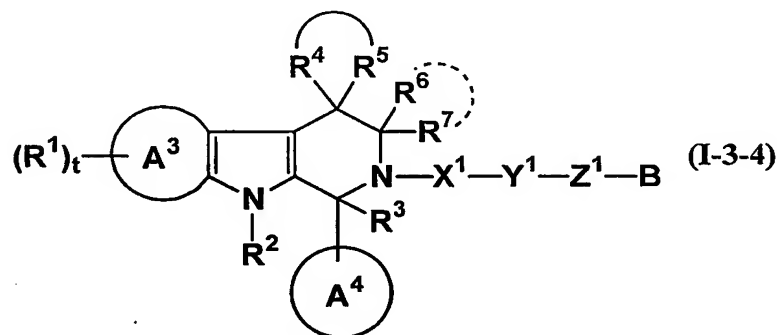
で示される化合物、一般式 (I-3-2)



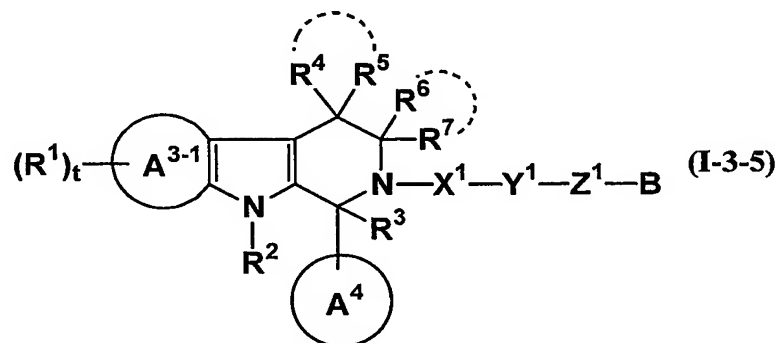
10 (基中、 R^{6-1} および R^{7-1} はそれぞれ独立して置換基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (I-3-3)



(基中、 R^{4-1} および R^{5-1} はそれぞれ独立して置換基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (I-3-4)



- 5 (基中、 R^4 と R^5 は結合する炭素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい環状基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (I-3-5)



- (基中、環 A^{3-1} は5～7員の単環式複素環であり、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物等が挙げられる。
- 10

さらに一般式 (I) で示される化合物の具体的な態様として、以下に示す化合物または実施例に記載した化合物等が挙げられる。

- (1) 7-アセチル-6-(3-フルオロフェニル)-6, 7, 8, 9-テトラ
ヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [3, 2-b] ピリジ
ン、
- (2) 7-アセチル-6-(3-フルオロフェニル)-6, 7, 8, 9-テトラ
5 ヒドロ-5H-ピリド [3', 4' : 4, 5] ピロロ [2, 3-c] ピリジ
ン、
- (3) 2-アセチル-1-(3-フルオロフェニル)-2, 3, 4, 9-テトラ
ヒドロ-1H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-c] ピリジ
ン、
- 10 (4) 7-アセチル-6-(3-フルオロフェニル)-6, 7, 8, 9-テトラ
ヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [3, 2-d] ピリミ
ジン、
- (5) 7-アセチル-6-(3-フルオロフェニル)-6, 7, 8, 9-テトラ
ヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピラジ
15 ン、
- (6) 7-アセチル-8-(3-フルオロフェニル)-6, 7, 8, 9-テトラ
ヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-d] ピリミ
ジン、
- (7) 7'-アセチル-6'-(3-フルオロフェニル)-5', 6', 7',
20 8'-テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 9'-ピリド [4', 3' :
4, 5] ピロロ [3, 2-b] ピリジン]、
- (8) 7'-アセチル-6'-(3-フルオロフェニル)-5', 6', 7',
8'-テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 9'-ピリド [3', 4' :
4, 5] ピロロ [2, 3-c] ピリジン]、
- 25 (9) 2'-アセチル-1'-(3-フルオロフェニル)-1', 2', 3',
9'-テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 4'-ピリド [4', 3' :

- 4, 5] ピロロ [2, 3-c] ピリジン]、
- (10) 7' - アセチル - 8' - (3-フルオロフェニル) - 6', 7', 8',
9' - テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 5' - ピリド [4', 3' :
4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン]、
- 5 (11) 7' - アセチル - 6' - (3-フルオロフェニル) - 5', 6', 7',
8' - テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 9' - ピリド [4', 3' :
4, 5] ピロロ [3, 2-d] ピリミジン]、
- (12) 7' - アセチル - 6' - (3-フルオロフェニル) - 5', 6', 7',
8' - テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 9' - ピリド [4', 3' :
10 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピラジン]、
- (13) 7' - アセチル - 8' - (3-フルオロフェニル) - 6', 7', 8',
9' - テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 5' - ピリド [4', 3' :
4, 5] ピロロ [2, 3-d] ピリミジン]、
- (14) 7' - アセチル - 6' - (3-フルオロフェニル) - 5', 6', 7',
15 9' - テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 8' - ピリド [4', 3' :
4, 5] ピロロ [3, 2-b] ピリジン]、
- (15) 7' - アセチル - 6' - (3-フルオロフェニル) - 5', 6', 7',
9' - テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 8' - ピリド [3', 4' :
4, 5] ピロロ [2, 3-c] ピリジン]、
- 20 (16) 2' - アセチル - 1' - (3-フルオロフェニル) - 1', 2', 4',
9' - テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 3' - ピリド [4', 3' :
4, 5] ピロロ [2, 3-c] ピリジン]、
- (17) 7' - アセチル - 8' - (3-フルオロフェニル) - 5', 7', 8',
9' - テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 6' - ピリド [4', 3' :
25 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン]、
- (18) 7' - アセチル - 6' - (3-フルオロフェニル) - 5', 6', 7',

- 9' - テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 8' - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [3, 2-d] ピリミジン]、
- (19) 7' - アセチル-6' - (3-フルオロフェニル) - 5', 6', 7', 9' - テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 8' - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピラジン]、
- (20) 7' - アセチル-8' - (3-フルオロフェニル) - 5', 7', 8', 9' - テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 6' - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-d] ピリミジン]、
- (21) N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 6 - (3-フルオロフェニル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [3, 2-b] ピリジン-7-カルボキサミド、
- (22) N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 6 - (3-フルオロフェニル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [3', 4' : 4, 5] ピロロ [2, 3-c] ピリジン-7-カルボキサミド、
- (23) N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 1 - (3-フルオロフェニル) - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (24) N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 6 - (3-フルオロフェニル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド、
- (25) N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 6 - (3-フルオロフェニル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピラジン-7-カルボキサミド、
- (26) N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 8 - (3-フルオロフェニル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-カルボキサミド、

- (27)N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 6' - (3-フルオロフェニル) - 5' , 6' - ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 9' -ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [3, 2-b] ピリジン] - 7' (8' H) - カルボキサミド、
- 5 (28)N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 6' - (3-フルオロフェニル) - 5' , 6' - ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 9' -ピリド [3' , 4' : 4, 5] ピロロ [2, 3-c] ピリジン] - 7' (8' H) - カルボキサミド、
- 10 (29)N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 1' - (3-フルオロフェニル) - 1' , 9' - ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 4' -ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-c] ピリジン] - 2' (3' H) - カルボキサミド、
- 15 (30)N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 8' - (3-フルオロフェニル) - 8' , 9' - ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 5' -ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン] - 7' (6' H) - カルボキサミド、
- 20 (31)N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 6' - (3-フルオロフェニル) - 5' , 6' - ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 9' -ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [3, 2-d] ピリミジン] - 7' (8' H) - カルボキサミド、
- (32)N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 6' - (3-フルオロフェニル) - 5' , 6' - ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 9' -ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピラジン] - 7' (8' H) - カルボキサミド、
- 25 (33)N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 8' - (3-フルオロフェニル) - 8' , 9' - ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 5' -ピリド [4' ,

3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-d] ピリミジン] - 7' (6' H) - カルボキサミド、

(34)N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 6' - (3-フルオロフェニル) - 6', 9' - ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 8' - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [3, 2-b] ピリジン] - 7' (5' H) - カルボキサミド、

(35)N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 6' - (3-フルオロフェニル) - 6', 9' - ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 8' - ピリド [3', 4' : 4, 5] ピロロ [2, 3-c] ピリジン] - 7' (5' H) - カルボキサミド、

(36)N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 1' - (3-フルオロフェニル) - 4', 9' - ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 3' - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-c] ピリジン] - 2' (1' H) - カルボキサミド、

(37)N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 8' - (3-フルオロフェニル) - 8', 9' - ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 6' - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン] - 7' (5' H) - カルボキサミド、

(38)N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 6' - (3-フルオロフェニル) - 6', 9' - ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 8' - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [3, 2-d] ピリミジン] - 7' (5' H) - カルボキサミド、

(39)N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 6' - (3-フルオロフェニル) - 6', 9' - ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 8' - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピラジン] - 7' (5' H) - カルボキサミド、

- (40)N-(3, 5-ジメチルフェニル)-8'-(3-フルオロフェニル)-8', 9'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1, 6'-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-7'(5'H)-カルボキサミド、
- 5 (41)メチル 6-(3-フルオロフェニル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[3, 2-b]ピリジン-7-カルボキシレート、
- (42)メチル 6-(3-フルオロフェニル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[3', 4':4, 5]ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-カルボキシレート、
- 10 (43)メチル 1-(3-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレート、
- (44)メチル 8-(3-フルオロフェニル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-カルボキシレート、
- 15 (45)メチル 6-(3-フルオロフェニル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキシレート、
- 20 (46)メチル 6-(3-フルオロフェニル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-カルボキシレート、
- (47)メチル 8-(3-フルオロフェニル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-カルボキシレート、
- 25 (48)メチル 6'-(3-フルオロフェニル)-5', 6'-ジヒドロスピロ

- [シクロプロパン-1, 9' -ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [3, 2-b] ピリジン] - 7' (8' H) -カルボキシレート、
- (49)メチル 6' - (3-フルオロフェニル) - 5', 6' -ジヒドロスピロ
5 [シクロプロパン-1, 9' -ピリド [3', 4' : 4, 5] ピロロ [2, 3-c] ピリジン] - 7' (8' H) -カルボキシレート、
- (50)メチル 1' - (3-フルオロフェニル) - 1', 9' -ジヒドロスピロ
[シクロプロパン-1, 4' -ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-c] ピリジン] - 2' (3' H) -カルボキシレート、
- (51)メチル 8' - (3-フルオロフェニル) - 8', 9' -ジヒドロスピロ
10 [シクロプロパン-1, 5' -ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン] - 7' (6' H) -カルボキシレート、
- (52)メチル 6' - (3-フルオロフェニル) - 5', 6' -ジヒドロスピロ
[シクロプロパン-1, 9' -ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [3, 2-d] ピリミジン] - 7' (8' H) -カルボキシレート、
- 15 (53)メチル 6' - (3-フルオロフェニル) - 5', 6' -ジヒドロスピロ
[シクロプロパン-1, 9' -ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピラジン] - 7' (8' H) -カルボキシレート、
- (54)メチル 8' - (3-フルオロフェニル) - 8', 9' -ジヒドロスピロ
[シクロプロパン-1, 5' -ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-d] ピリミジン] - 7' (6' H) -カルボキシレート、
- 20 (55)メチル 6' - (3-フルオロフェニル) - 6', 9' -ジヒドロスピロ
[シクロプロパン-1, 8' -ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [3, 2-b] ピリジン] - 7' (5' H) -カルボキシレート、
- (56)メチル 6' - (3-フルオロフェニル) - 6', 9' -ジヒドロスピロ
25 [シクロプロパン-1, 8' -ピリド [3', 4' : 4, 5] ピロロ [2, 3-c] ピリジン] - 7' (5' H) -カルボキシレート、

- (57)メチル 1' - (3-フルオロフェニル) - 4' , 9' - ジヒドロスピロ
[シクロプロパン-1, 3' - ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-c] ピリジン] - 2' (1' H) - カルボキシレート、
- (58)メチル 8' - (3-フルオロフェニル) - 8' , 9' - ジヒドロスピロ
5 [シクロプロパン-1, 6' - ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン] - 7' (5' H) - カルボキシレート、
- (59)メチル 6' - (3-フルオロフェニル) - 6' , 9' - ジヒドロスピロ
[シクロプロパン-1, 8' - ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [3, 2-d] ピリミジン] - 7' (5' H) - カルボキシレート、
- 10 (60)メチル 6' - (3-フルオロフェニル) - 6' , 9' - ジヒドロスピロ
[シクロプロパン-1, 8' - ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピラジン] - 7' (5' H) - カルボキシレート、
- (61)メチル 8' - (3-フルオロフェニル) - 8' , 9' - ジヒドロスピロ
[シクロプロパン-1, 6' - ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-d] ピリミジン] - 7' (5' H) - カルボキシレート、
- 15 (62)7-アセチル-8-(2-フルオロフェニル)-6, 7, 8, 9-テトラ
ヒドロ-5H-ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
- (63)7-アセチル-8-(4-フルオロフェニル)-6, 7, 8, 9-テトラ
20 ヒドロ-5H-ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
- (64)7-アセチル-8-(2, 3-ジフルオロフェニル)-6, 7, 8, 9-
テトラヒドロ-5H-ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b]
ピリジン、
- 25 (65)7-アセチル-8-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7, 8, 9-
テトラヒドロ-5H-ピリド [4' , 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b]

ピリジン、

(66) 7-アセチル-8-(2,5-ジフルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン、

5 (67) 7-アセチル-8-(2,6-ジフルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン、

(68) 7-アセチル-8-(3,4-ジフルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b]

10 ピリジン、

(69) 7-アセチル-8-(3,5-ジフルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン、

(70) 7-アセチル-8-(2-メトキシフェニル)-6,7,8,9-テトラ
15 ヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン、

(71) 7-アセチル-8-(3-メトキシフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン、

20 (72) 7-アセチル-8-(4-メトキシフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン、

(73) 7-アセチル-8-(2,3-ジメトキシフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b]

25 ピリジン、

(74) 7-アセチル-8-(2,4-ジメトキシフェニル)-6,7,8,9-

- テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b]
 ピリジン、
- (75) 7-アセチル-8-(2, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7, 8, 9-
 テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b]
 5 ピリジン、
- (76) 7-アセチル-8-(2, 6-ジメトキシフェニル)-6, 7, 8, 9-
 テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b]
 ピリジン、
- (77) 7-アセチル-8-(3, 4-ジメトキシフェニル)-6, 7, 8, 9-
 10 テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b]
 ピリジン、
- (78) 7-アセチル-8-(3, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7, 8, 9-
 テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b]
 ピリジン、
- 15 (79) N-(3, 5-ジメチルフェニル)-8-(2-フルオロフェニル)-5,
 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2,
 3-b] ピリジン-7-カルボキサミド、
- (80) N-(3, 5-ジメチルフェニル)-8-(4-フルオロフェニル)-5,
 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2,
 20 3-b] ピリジン-7-カルボキサミド、
- (81) 8-(2, 3-ジフルオロフェニル)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)
 -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピ
 ロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキサミド、
- (82) 8-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)
 25 -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピ
 ロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキサミド、

- (83) 8-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)
-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピ
ロロ[2, 3-b]ピリジン-7-カルボキサミド、
- (84) 8-(2, 6-ジフルオロフェニル)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)
5 -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピ
ロロ[2, 3-b]ピリジン-7-カルボキサミド、
- (85) 8-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)
-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピ
ロロ[2, 3-b]ピリジン-7-カルボキサミド、
- 10 (86) 8-(3, 5-ジフルオロフェニル)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)
-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピ
ロロ[2, 3-b]ピリジン-7-カルボキサミド、
- (87) N-(3, 5-ジメチルフェニル)-8-(2-メトキシフェニル)-5,
6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2,
15 3-b]ピリジン-7-カルボキサミド、
- (88) N-(3, 5-ジメチルフェニル)-8-(3-メトキシフェニル)-5,
6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2,
3-b]ピリジン-7-カルボキサミド、
- (89) N-(3, 5-ジメチルフェニル)-8-(4-メトキシフェニル)-5,
20 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2,
3-b]ピリジン-7-カルボキサミド、
- (90) 8-(2, 3-ジメトキシフェニル)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)
-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピ
ロロ[2, 3-b]ピリジン-7-カルボキサミド、
- 25 (91) 8-(2, 4-ジメトキシフェニル)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)
-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピ

- ロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキサミド、
 (92) 8-(2, 5-ジメトキシフェニル)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)-
 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピ
 ロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキサミド、
 5 (93) 8-(2, 6-ジメトキシフェニル)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)-
 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピ
 ロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキサミド、
 (94) 8-(3, 4-ジメトキシフェニル)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)-
 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピ
 10 ロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキサミド、
 (95) 8-(3, 5-ジメトキシフェニル)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)-
 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピ
 ロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキサミド、
 (96) メチル 8-(2-フルオロフェニル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ
 15 -7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7
 -カルボキシレート、
 (97) メチル 8-(4-フルオロフェニル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ
 -7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7
 -カルボキシレート、
 20 (98) メチル 8-(2, 3-ジフルオロフェニル)-5, 6, 8, 9-テトラ
 ヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジ
 ン-7-カルボキシレート、
 (99) メチル 8-(2, 4-ジフルオロフェニル)-5, 6, 8, 9-テトラ
 ヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジ
 25 ン-7-カルボキシレート、
 (100) メチル 8-(2, 5-ジフルオロフェニル)-5, 6, 8, 9-テト

- ラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキシレート、
- (101)メチル 8-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキシレート、
- 5 (102)メチル 8-(3, 4-ジフルオロフェニル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキシレート、
- (103)メチル 8-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキシレート、
- 10 (104)メチル 8-(2-メトキシフェニル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキシレート、
- 15 (105)メチル 8-(3-メトキシフェニル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキシレート、
- (106)メチル 8-(4-メトキシフェニル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキシレート、
- 20 (107)メチル 8-(2, 3-ジメトキシフェニル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキシレート、
- (108)メチル 8-(2, 4-ジメトキシフェニル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキシレート、
- 25

- (109)メチル 8-(2, 5-ジメトキシフェニル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキシレート、
- (110)メチル 8-(2, 6-ジメトキシフェニル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキシレート、
- (111)メチル 8-(3, 4-ジメトキシフェニル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキシレート、
- 10 (112)メチル 8-(3, 5-ジメトキシフェニル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキシレート、
- (113)2-アセチル-1-(2-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン]、
- 15 (114)2-アセチル-1-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン]、
- (115)2-アセチル-1-(2, 3-ジフルオロフェニル)-1, 2, 3, 9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン]、
- (116)2-アセチル-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 2, 3, 9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン]、
- 20 (117)2-アセチル-1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-1, 2, 3, 9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン]、
- (118)2-アセチル-1-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1, 2, 3, 9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン]、
- 25 (119)2-アセチル-1-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1, 2, 3, 9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン]、

- (120) 2-アセチル-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-1,2,3,9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン]、
- (121) 2-アセチル-1-(2-メトキシフェニル)-1,2,3,9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン]、
- 5 (122) 2-アセチル-1-(3-メトキシフェニル)-1,2,3,9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン]、
- (123) 2-アセチル-1-(4-メトキシフェニル)-1,2,3,9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン]、
- (124) 2-アセチル-1-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,9-10-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン]、
- (125) 2-アセチル-1-(2,4-ジメトキシフェニル)-1,2,3,9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン]、
- (126) 2-アセチル-1-(2,5-ジメトキシフェニル)-1,2,3,9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン]、
- 15 (127) 2-アセチル-1-(2,6-ジメトキシフェニル)-1,2,3,9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン]、
- (128) 2-アセチル-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,2,3,9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン]、
- (129) 2-アセチル-1-(3,5-ジメトキシフェニル)-1,2,3,9-20-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン]、
- (130) N-(3,5-ジメチルフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-1,9-ジヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン]-2(3H)-カルボキサミド、
- (131) N-(3,5-ジメチルフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-25 1,9-ジヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン]-2(3H)-カルボキサミド、

- (132) 1 - (2, 3-ジフルオロフェニル) - N - (3, 5-ジメチルフェニル) - 1, 9-ジヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン] - 2 (3H) - カルボキサミド、
- (133) 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - N - (3, 5-ジメチルフェニル) - 1, 9-ジヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン] - 2 (3H) - カルボキサミド、
- (134) 1 - (2, 5-ジフルオロフェニル) - N - (3, 5-ジメチルフェニル) - 1, 9-ジヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン] - 2 (3H) - カルボキサミド、
- 10 (135) 1 - (2, 6-ジフルオロフェニル) - N - (3, 5-ジメチルフェニル) - 1, 9-ジヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン] - 2 (3H) - カルボキサミド、
- (136) 1 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - N - (3, 5-ジメチルフェニル) - 1, 9-ジヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン] - 2 (3H) - カルボキサミド、
- 15 (137) 1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - N - (3, 5-ジメチルフェニル) - 1, 9-ジヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン] - 2 (3H) - カルボキサミド、
- (138) N - (3, 5-ジメチルフェニル) - 1 - (2-メトキシフェニル) - 1, 9-ジヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン] - 2 (3H) - カルボキサミド、
- 20 (139) N - (3, 5-ジメチルフェニル) - 1 - (3-メトキシフェニル) - 1, 9-ジヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン] - 2 (3H) - カルボキサミド、
- 25 (140) N - (3, 5-ジメチルフェニル) - 1 - (4-メトキシフェニル) - 1, 9-ジヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン] -

- 2 (3H) -カルボキサミド、
- (141) 1 - (2, 3-ジメトキシフェニル) -N- (3, 5-ジメチルフェニル) -1, 9-ジヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン] -2 (3H) -カルボキサミド、
- 5 (142) 1 - (2, 4-ジメトキシフェニル) -N- (3, 5-ジメチルフェニル) -1, 9-ジヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン] -2 (3H) -カルボキサミド、
- (143) 1 - (2, 5-ジメトキシフェニル) -N- (3, 5-ジメチルフェニル) -1, 9-ジヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン] -2 (3H) -カルボキサミド、
- 10 (144) 1 - (2, 6-ジメトキシフェニル) -N- (3, 5-ジメチルフェニル) -1, 9-ジヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン] -2 (3H) -カルボキサミド、
- (145) 1 - (3, 4-ジメトキシフェニル) -N- (3, 5-ジメチルフェニル) -1, 9-ジヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン] -2 (3H) -カルボキサミド、
- 15 (146) 1 - (3, 5-ジメトキシフェニル) -N- (3, 5-ジメチルフェニル) -1, 9-ジヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン] -2 (3H) -カルボキサミド、
- 20 (147) メチル 1 - (2-フルオロフェニル) -1, 9-ジヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン] -2 (3H) -カルボキシレー
ト、
- (148) メチル 1 - (3-フルオロフェニル) -1, 9-ジヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン] -2 (3H) -カルボキシレー
ト、
- 25 (149) メチル 1 - (4-フルオロフェニル) -1, 9-ジヒドロスピロ [β -

ーカルボリンー4, 1' -シクロプロパン] - 2 (3 H) -カルボキシレート、

(150)メチル 1 - (2, 3 -ジフルオロフェニル) - 1, 9 -ジヒドロスピロ
5 シレート、
ロ [β -カルボリンー4, 1' -シクロプロパン] - 2 (3 H) -カルボキ

(151)メチル 1 - (2, 4 -ジフルオロフェニル) - 1, 9 -ジヒドロスピロ
ロ [β -カルボリンー4, 1' -シクロプロパン] - 2 (3 H) -カルボキシレート、

(152)メチル 1 - (2, 5 -ジフルオロフェニル) - 1, 9 -ジヒドロスピロ
10 シレート、
ロ [β -カルボリンー4, 1' -シクロプロパン] - 2 (3 H) -カルボキ

(153)メチル 1 - (2, 6 -ジフルオロフェニル) - 1, 9 -ジヒドロスピロ
ロ [β -カルボリンー4, 1' -シクロプロパン] - 2 (3 H) -カルボキシレート、

(154)メチル 1 - (3, 4 -ジフルオロフェニル) - 1, 9 -ジヒドロスピロ
15 シレート、
ロ [β -カルボリンー4, 1' -シクロプロパン] - 2 (3 H) -カルボキ

(155)メチル 1 - (3, 5 -ジフルオロフェニル) - 1, 9 -ジヒドロスピロ
20 シレート、
ロ [β -カルボリンー4, 1' -シクロプロパン] - 2 (3 H) -カルボキ

(156)メチル 1 - (2 -メトキシフェニル) - 1, 9 -ジヒドロスピロ [β
ーカルボリンー4, 1' -シクロプロパン] - 2 (3 H) -カルボキシレート、

(157)メチル 1 - (3 -メトキシフェニル) - 1, 9 -ジヒドロスピロ [β
25 ーカルボリンー4, 1' -シクロプロパン] - 2 (3 H) -カルボキシレート、

- (158)メチル 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 9 - ジヒドロスピロ [β - カルボリン - 4, 1' - シクロプロパン] - 2 (3 H) - カルボキシレート、
- (159)メチル 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1, 9 - ジヒドロスピロ [β - カルボリン - 4, 1' - シクロプロパン] - 2 (3 H) - カルボキシレート、
- 5 (160)メチル 1 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) - 1, 9 - ジヒドロスピロ [β - カルボリン - 4, 1' - シクロプロパン] - 2 (3 H) - カルボキシレート、
- (161)メチル 1 - (2, 5 - ジメトキシフェニル) - 1, 9 - ジヒドロスピロ [β - カルボリン - 4, 1' - シクロプロパン] - 2 (3 H) - カルボキシレート、
- 10 (162)メチル 1 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) - 1, 9 - ジヒドロスピロ [β - カルボリン - 4, 1' - シクロプロパン] - 2 (3 H) - カルボキシレート、
- 15 (163)メチル 1 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1, 9 - ジヒドロスピロ [β - カルボリン - 4, 1' - シクロプロパン] - 2 (3 H) - カルボキシレート、
- (164)メチル 1 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) - 1, 9 - ジヒドロスピロ [β - カルボリン - 4, 1' - シクロプロパン] - 2 (3 H) - カルボキシレート、
- 20 (165)2 - アセチル - 1 - [2 - (トリメチルシリル) フェニル] - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - β - カルボリン、
- (166)2 - アセチル - 1 - [4 - (トリメチルシリル) フェニル] - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - β - カルボリン、
- 25 (167)N - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 1 - [2 - (トリメチルシリル)

フェニル] - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド、

(168)N-(3, 5-ジメチルフェニル) - 1 - [4-(トリメチルシリル)フェニル] - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-

5 カルボキサミド、

(169)メチル 1-[2-(トリメチルシリル)フェニル] - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキシレート、および

(170)メチル 1-[4-(トリメチルシリル)フェニル] - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキシレート。

- 10 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アルキリデン、アルケニリデンには直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、
- 15 旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

- 一般式(I)で示される化合物の塩には薬理学的に許容されるものすべて
- 20 が含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、例えばアルカリ金属(カリウム、ナトリウム、リチウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩(テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン(トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタ
- 25 ノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルア

ミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩、酸付加物塩(無機酸塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩(酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メ
5 タンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等)等)が挙げられる。

一般式(I)で示される化合物のN-オキシド体とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表す。また、本発明化合物の
10 N-オキシド体は、さらに上記のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩となってもよい。

一般式(I)で示される化合物の適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系溶媒(エタノール等)等の溶媒和物が挙げられる。溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。また、本発明化合物の溶媒和物に
15 は、上記本発明化合物のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩、N-オキシド体等の溶媒和物も含まれる。

本発明化合物は、公知の方法で上記の塩、上記のN-オキシド体、上記の溶媒和物に変換することができる。

一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や
20 胃酸等による反応により一般式(I)で示される化合物に変換する化合物をいう。一般式(I)で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば、一般式(I)で示される化合物がアミノ基を有する場合、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカル
25 ボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピ

パロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等) ; 一般式 (I) で示される化合物が水酸基を有する場合、その水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物 (例えば、一般式 (I) で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等) ; 一般式 (I) で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物 (例えば、一般式 (I) で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等) 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻「分子設計」163~198 頁に記載されているような、生理的条件下で一般式 (I) で示される化合物に変化するものであってもよい。さらに、一般式 (I) で示される化合物は同位元素 (例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等) 等で標識されていてもよい。

[薬理活性]

実施例記載以外の薬理試験として、例えば、以下に示す方法がある。

ラット副腎皮質由来ミトコンドリアにおけるプレグネノロン測定:

- 25 ラット副腎皮質由来ミトコンドリアを用いて本発明化合物のステロイド産生能を評価できる。

SD系雄性ラットにシクロヘキシミド20mg/ml溶液(1ml)を腹腔内投与し、その5分後に10IU/mlのアドレノコルチコトロピックホルモン(ACTH)溶液(0.3ml)を腹腔内投与する。ACTH投与20分後に頸椎脱臼を行ない、直ちに両側副腎皮質を摘出する。採取した副腎皮質

5 をバッファーA(組成: トリス塩酸50mmol/l; ショ糖250mmol/l)中でホモジナイズした後、2,000g、4℃で3分間遠心する。得られた上清を12,500g、4℃で10分間遠心し、沈渣をバッファーAで2回洗いこんだ後、バッファーB(組成: ショ糖250mmol/l; リン酸カリウムバッファー10mmol/l; トリエタノールアミン15mmol/l; 塩化カリウム20mmol/l; 塩化マグネシウム5mmol/l; トリロ

10 スタン: 10μmol/l; SU 10603: 10μmol/l)に懸濁し、実験に用いる。リンゴ酸(150mmol/l)、β-NADP⁺(5mmol/l)および本発明化合物を含むアッセイバッファーを37℃で5分間インキュベーションする。その後、ラット副腎皮質由来粗ミトコンドリア画分を

15 添加し、さらに37℃で10分間インキュベーションしてプレグネノロンを産生させる(化合物の最終濃度: 1μmol/l)。インキュベーション後、エタノールを加えて反応を停止し、n-ヘキサンを加えて抽出後、蒸発乾固する。残渣をバッファーC(組成: 0.1%ゼラチン; リン酸緩衝塩類溶液)に溶解し、遠心後回収した上清を測定用サンプルとして定量する。 [³H]プレ

20 グネノロン(10000cpm; 100μl)、抗プレグネノロン抗体(ICN Biomedicals Inc.; 100μl)、サンプル(100μl)を混和し、4℃で一晩反応させる。反応後、デキストラン/チャコール(200μl)を加えてよく混和し、氷上で10分間放置した後遠心し、上清の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定する。サンプル中のプレグネノロンは検量

25 線から算出する。

ストレス負荷による脳内プレグネノロン含量増大に対する本発明化合物

の影響：

以下に示す方法によって、MBR拮抗薬の脳内ステロイド産生抑制能を確認することができる。

ウイスター（Wistar）系雄性ラットを用い、心理的ストレスを負荷する
5 (Brain Res., 641, 21-28, 1994)。中央にプラットホームを設けた容器に約10
cmの深さまで水を貯める。無処置群のラットは、投与およびストレス
を負荷されずに、一方、ストレス負荷群のラットは、媒体あるいは化合
物を経口投与した30分後にラットをプラットホームにのせてストレス
負荷し、開始1時間後に、マイクロウェーブ・アプリーケーター（室町機械株
10 式会社）でマイクロウェーブを照射（出力：約6.5kW，照射時間：0.96s）し
た後、両側海馬を摘出し重量を測定する。海馬をつぶし、これに内部標準物
質（D₄-プレグネノロン20ng）、水（1ml）、ジエチルエーテル／n
-ヘキサン（9：1）（3ml）を加えて攪拌する。超音波破碎後、再度攪
拌、3,000rpmで5分間遠心し、有機層をパスツールピペットで新しいチュ
15 ーブへ移す。水相を再度ジエチルエーテル／n-ヘキサン（9：1、3ml）
で抽出操作を行ない、有機層を先の抽出溶液とあわせる。減圧乾固後、残渣
を150μlの水／アセトニトリル（1：9）で再溶解し、液体クロマトグ
ラフィー／質量分析法（LC-MS）により測定する。測定条件を以下に示
す。

20 LC（液体クロマトグラフィー）：ヒューレットパッカー シリーズ 1100、
カラム：Inertsil ODS-3, 3μm, 2.1^φ×100mm、
温度：室温、
移動相：5mmol/l CH₃CO₂NH₄/MeCN（10：90）、
流速：0.2ml/min、
25 注入量：40μl。

MS（質量分析）：Quattro II（Micromass）、

イオン化法：常圧化学イオン化（APCI）、

positive；Corona：3.4 kV、

Sheath gas：N₂（50 l/h r）、

Source temperature：180℃、

5 Probe temperature：550℃、

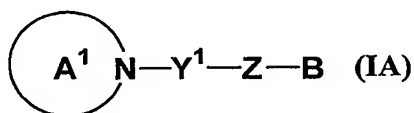
Detection：プレグネノロン（Pregnenolone）：m/z317.2（cone：10V）、

D₄-プレグネノロン（D₄-pregnenolone）：m/z321.2（cone：10V）。

[本発明化合物の製造方法]

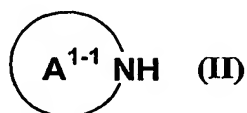
一般式（I）で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば、コンプレ
 10 ヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ（Comprehensive Organic
 Transformations: A Guide to Functional Group Preparations、第2版）（Richard C.
 Larock 著、John Wiley & Sons Inc、1999）に記載された方法等を適宜改良した、
 例えば、以下に示す方法または実施例に示す方法を組み合わせることによっ
 て製造することができる。なお、以下各製造方法において、原料化合物は塩
 15 として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式（I）の薬学
 的に許容される塩として記載されたものが用いることができる。

a）一般式（I）で示される化合物のうち、Aが少なくとも1個の窒素原
 子を含有する複素環基を表わし、Xが結合手を表わし、Yが—C（=O）—、
 —C（=O）NR¹⁰³—、—SO₂—、—C（=O）O—、—SO₂NR¹⁰³
 20 —を表わす化合物、すなわち一般式（IA）

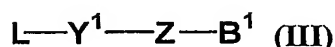


（式中、Y¹は—C（=O）—、—C（=O）NR¹⁰³—、—SO₂—、—C
 （=O）O—または—SO₂NR¹⁰³—基を表わし、その他の記号は前記と同
 じ意味を表わす。）で示される化合物は、以下の方法によって製造すること
 25 ができる。

一般式 (I A) で示される化合物は、一般式 (II)



(式中、環 A^{1-1} は環 A^1 と同じ意味を表わすが、環 A^{1-1} によって表される基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護
5 が必要な場合には保護されているものとする。) で示される化合物と、一般式 (III)



(式中、L は脱離基 (例えば、ハロゲン原子、イミダゾリル基等) を表わし、
B¹ は B と同じ意味を表わすが、B¹ によって表される基に含まれるカルボキ
10 シル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護
されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示さ
れる化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すこ
とにより製造することができる。

一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (III) で示される化合物の反応は、
15 例えば一般式 (II) で示される化合物を塩基 (例えば、ピリジン、トリエチル
アミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチ
ルアミン等) の存在下、一般式 (III) で示される化合物と有機溶媒 (例えば、
クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)
中、 -20°C —還流温度の温度で反応させることにより行なわれる。

20 または、一般式 (II) で示される化合物を有機溶媒 (例えば、ジオキサン、
テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等) 中、アルカリ水溶液 (例えば、
重曹水または水酸化ナトリウム溶液等) を用いて、一般式 (III) で示される
化合物と 0°C —還流温度の温度で反応させることにより行なうこともできる。

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基の脱保護
25 反応は、よく知られており、例えば (1) アルカリ加水分解、(2) 酸性条

件下における脱保護反応、(3)加水素分解による脱保護反応、(4)シリル基の脱保護反応、(5)金属を用いた脱保護反応、(6)金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- 5 (1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば有機溶媒（例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（例えば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

- 10 (2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（例えば、塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（例えば、臭化水素／酢酸等）中、2, 2, 2-トリフルオロエタノールの存在下または非存在下、0～100℃の温度で行なわれる。

- 20 (3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば溶媒（例えば、エーテル系（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（例えば、メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（例えば、ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（例えば、アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（例えば、アセトニトリル等）、アミド系（例えば、ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、
25 常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば水と混和しうる有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオライドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

(5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば酸性溶媒（例えば、酢酸、pH 4.2～7.2 の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40℃の温度で行なわれる。

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（例えば、水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等）および／または有機酸塩（例えば、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（例えば、トリフェニルホスフィン等）の存在下または非存在下、金属錯体（例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス（例えば、トリフェニルホスフィン）パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム(I)等）を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

また、上記以外にも、例えば T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999 に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

カルボキシシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、t-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル(Bn)基、フェナシル基、p-メトキシベンジル基、トリチル基、2-クロロトリチル基またはそれらの構造が結合した固相担体等が挙げられる。

水酸基の保護基としては、例えばメチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、t-ブチルジメチルシリル (TBDMs) 基、t-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基等が挙げられる。

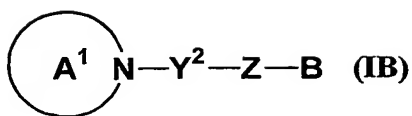
アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1-メチルー1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基等が挙げられる。

メルカプト基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル (MOM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、ジフェニルメチル基、アセチル (Ac) 基が挙げられる。

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

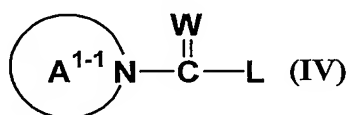
当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

b) 一般式 (I) で示される化合物のうち、A が少なくとも1個の窒素原子を含有する複素環基を表わし、X が結合手を表わし、Y が $-C(=O)NR^{103}-$ 、 $-C(=S)NR^{103}-$ を表わす化合物、すなわち一般式 (IB)

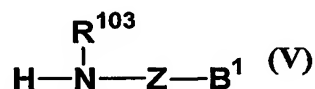


(式中、 Y^2 は $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{103}-$ または $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{103}-$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

- 5 一般式 (IB) で示される化合物は、一般式 (IV)



(式中、Wは酸素原子または硫黄原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式 (V)



- 10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

- 一般式 (IV) で示される化合物と、一般式 (V) で示される化合物の反応は、例えば一般式 (IV) で示される化合物を塩基 (例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下、一般式 (V) で示される化合物と有機溶媒 (例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、 0°C —還流温度の温度で反応させることにより行なわれる。
- 15

- または、一般式 (IV) で示される化合物を有機溶媒 (例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等) 中、アルカリ水溶液 (例えば、重曹水または水酸化ナトリウム溶液等) を用いて、一般式 (V) で示される化合物と 0°C —還流温度の温度で反応させることにより行なうこともできる。
- 20

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

一般式 (I B) で示される化合物は、一般式 (II) で示される化合物、一般式 (V) で示される化合物および一般式 (VI)



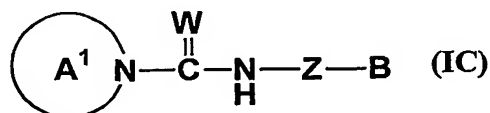
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付することによっても製造することができる。

一般式 (II) で示される化合物、一般式 (V) で示される化合物および一般式 (VI) で示される化合物の反応は、例えば有機溶媒 (例えば、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン等) 中または無溶媒で、一般式 (II) で示される化合物、一般式 (V) で示される化合物、一般式 (VI) で示される化合物 (例えば、ホスゲン化合物 (例えば、ホスゲン、チオホスゲン、トリホスゲン (ビス (トリクロロメチル) カーボネート) 等)、イミダゾール化合物 (例えば、CD I (カルボニルジイミダゾール)、TCDI (チオカルボニルジイミダゾール) 等) および塩基 (例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下、
10
15
-20℃-還流温度で反応させることによって行なうことができる。

この反応は不活性気体存在下、無水条件下で行なうことが好ましい。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

20 c) 一般式 (I) で示される化合物のうち、A が少なくとも 1 個の窒素原子を含有する複素環基を表わし、X が結合手を表わし、Y が -C(=O)NH-、-C(=S)NH- を表わす化合物を表わす化合物、すなわち一般式 (I C)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

一般式 (I C) で示される化合物は、一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (VII)



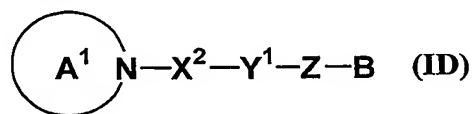
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

一般式 (II) で示される化合物と一般式 (VII) で示される化合物との反応
10 は、例えば有機溶媒 (例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、1, 2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド等) 中、0℃-還流温度で行なうことができる。

この反応は不活性気体存在下、無水条件下で行なうことが好ましい。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

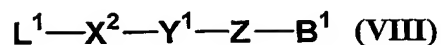
15 d) 一般式 (I) で示される化合物のうち、Aが少なくとも1個の窒素原子を含有する複素環基を表わし、Xが置換基を有していてもよいC1~3アルキレン基、置換基を有していてもよいC2~3アルケニレン基、置換基を有していてもよいC2~3アルキニレン基を表わし、Yが-C(=O)-、
-C(=O)NR¹⁰³-, -SO₂-, -C(=O)O-, -SO₂NR¹⁰³
20 -を表わす化合物、すなわち一般式 (I D)



(式中、X²は置換基を有していてもよいC1~3アルキレン基、置換基を有していてもよいC2~3アルケニレン基または置換基を有していてもよいC2~3アルキニレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

25 で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

一般式 (I D) で示される化合物は、一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (VIII)

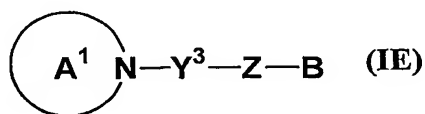


(式中、 L^1 はハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

一般式 (II) で示される化合物と一般式 (VIII) で示される化合物との反応は、例えば有機溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトン、エチルメチルケトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、酢酸エチル等) 中、塩基 (例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等) 存在下、および触媒 (例えば、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化テトラ- n -ブチルアンモニウム等) の存在下または非存在下、 0°C —還流温度で行なうことができる。

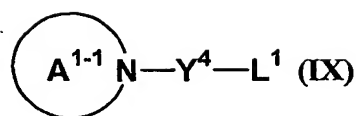
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

e) 一般式 (I) で示される化合物のうち、A が少なくとも 1 個の窒素原子を含有する複素環基を表わし、X が結合手を表わし、Y が $-C(=O)-CR^{101}R^{102}-S-$ 、 $-C(=S)-CR^{101}R^{102}-S-$ を表わす化合物、すなわち一般式 (I E)



(式中、 Y^3 は $-C(=O)-CR^{101}R^{102}-S-$ または $-C(=S)-CR^{101}R^{102}-S-$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

一般式 (I E) で示される化合物は、一般式 (IX)



(式中、 Y^4 は $-\text{C}(=\text{O})-\text{CR}^{101}\text{R}^{102}-$ または $-\text{C}(=\text{S})-\text{CR}^{101}\text{R}^{102}-$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式 (X)

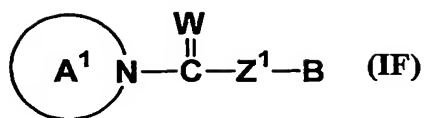


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

一般式 (IX) で示される化合物と一般式 (X) で示される化合物との反応
 10 は、例えば有機溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトン、エチルメチルケトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、酢酸エチル等) 中、塩基 (例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等) 存在下、および触媒 (例えば、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化テトラ- n -ブチルアンモニウム等) の存在下または非存在下、 0°C —還流温度で行なうことができる。

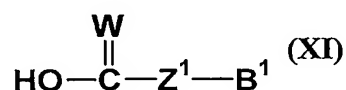
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

f) 一般式 (I) で示される化合物のうち、Aが少なくとも1個の窒素原子
 20 子を含む複素環基を表わし、Xが結合手を表わし、Yが $-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{C}(=\text{S})-$ を表わし、Zが結合手または置換基を有していてもよいC1~3アルキレン基、置換基を有していてもよいC2~3アルケニレン基または置換基を有していてもよいC2~3アルキニレン基を表わす化合物、すなわち一般式 (I F)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

- 一般式 (I F) で示される化合物は、一般式 (II) で示される化合物と、
5 一般式 (XI)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

- 10 一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (XI) で示される化合物の反応は、例えば (1) 酸ハライドを用いる方法、(2) 混合酸無水物を用いる方法、(3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば一般式 (XI) で示される化合物
15 を有機溶媒 (例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等) 中または無溶媒で、酸ハライド化剤 (例えば、オキザリルクロライド、チオニルクロライド等) と -20°C - 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基 (例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロ
20 ピルエチルアミン等) の存在下、一般式 (II) で示される化合物と有機溶媒 (例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル等) 中、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒 (例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等) 中、相間移動触媒 (例

えば、テトラブチルアンモニウムクロライド、トリエチルベンジルアンモニウムクロリド、トリ n -オクチルメチルアンモニウムクロリド、トリメチルデシルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩等)の存在下または非存在下、アルカリ水溶液(例えば、
5 重曹水または水酸化ナトリウム溶液等)を用いて、一般式(II)で示される化合物と0~40℃で反応させることにより行なうこともできる。

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば一般式(XI)で示される化合物を有機溶媒(例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、塩基(例えば、ピリジン、トリ
10 エチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、酸ハライド(例えば、ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等)、または酸誘導体(例えば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)と、0~40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジ
15 エチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、一般式(II)で示される化合物と0~40℃で反応させることにより行なわれる。

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば一般式(XI)で示される化合物と一般式(II)で示される化合物を、有機溶媒(例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)
20 中、または無溶媒で、塩基(例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下または非存在下、縮合剤(例えば、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチル
25 ピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA)等)を用い、1-ヒドロ

キシベンズトリアゾール (HOBt) を用いるか用いないで、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

これら (1)、(2) および (3) の反応は、いずれも不活性ガス (アルゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

- 5 保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

- 出発原料または試薬として用いる一般式 (II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X) および (XI) で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは後記実施例記載の方法または公知の方法、例えば「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group
10 Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を用いることにより容易に製造することができる。

本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかなように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

- 15 本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー (例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等) に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

- 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂または洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。
- 20

[毒性]

- 25 一般式 (I) で示される本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全である。

産業上の利用可能性

- 一般式（I）で示される本発明化合物は、MBRに親和性を有するため、例えばストレッサーによって誘発あるいは増悪および／または再燃される疾患やストレスに起因する疾患等の予防および／または治療に有用である。

- ストレッサーによって誘発あるいは増悪および／または再燃される疾患やストレスに起因する疾患としては、例えば、ストレスに起因する中枢性疾患（例えば、不安関連疾患（神経症、心身症、全般性不安障害（GAD）、社会不安障害（SAD）、パニック障害、多動性障害、注意欠陥、人格障害、双極性障害、自閉症等）、睡眠障害、うつ病、反応性うつ病、てんかん、パーキンソン病、パーキンソン症候群、統合失調症、自律神経失調症、ハンチントン病、アルツハイマー病、情動障害、認知障害、偏頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛、外傷後ストレス障害、解離性障害、不眠症、神経性嘔吐、神経性咳嗽、心因性痙攣発作、心因性失神発作、職場不適応、燃え尽き症候群、慢性疲労症候群、書痙、痙性斜頸等）、ストレスに起因する呼吸器系疾患（例えば、喘息、気管支喘息、過換気症候群、喉頭痙攣、慢性閉塞性肺疾患等）、ストレスに起因する消化器系疾患（例えば、過敏性腸症候群、消化性潰瘍、機能性消化不良症、胃・十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、胆道ジスキネジー、食道痙攣、胃アトニー、空気嚥下症、慢性肝炎、慢性膵炎等）、ストレスに起因する循環器系疾患（例えば、本態性高血圧、不整脈、（神経性）狭心症、本態性低血圧、起立性調節障害、心筋梗塞、動脈硬化、めまい等）、ストレスに起因する泌尿器系・生殖器系疾患（例えば、排尿障害、神経性頻尿（過敏性膀胱）、夜尿症、遺尿症、心因性尿閉、インポテンツ、前立腺症、尿道症候群等）、ストレスに起因する婦人科系疾患（例えば、更年期障害、月経痛、月経異常、月経前症候群、不妊症、不感症、悪阻、流早産等）、ストレスに起因する内分泌・代謝系疾患（例えば、神経性食思不振症、摂食障害、

- 拒食症、過食症、バーター症候群、甲状腺機能亢進症、糖尿病、心因性多飲症、肥満症、反射性低血糖等）、ストレスに起因する眼科系疾患（例えば、眼精疲労、中心性網膜炎、飛蚊症、眼瞼痙攣、原発性緑内障、めまい等）、
- 5 ストレスに起因する耳鼻咽喉科系疾患（例えば、耳鳴り、めまい、心因性難聴、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、嗅覚障害、吃音、失声症等）、ストレスに起因する口腔外科・歯科系疾患（例えば、顎関節症、舌咽神経痛、突発性舌痛症、口内炎、歯痛、口臭症、唾液分泌異常、歯ぎしり等）、ストレスに起因する外科・整形外科系疾患（例えば、術後腹部神経症、ダンピング症候群、頻回施術症、形成後神経症、関節リウマチ、腰痛症、頸肩腕症候群、
- 10 肩こり、結合織炎、多発関節痛、全身性筋痛症、痛風等）、ストレスに起因する皮膚系疾患（例えば、慢性蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、多汗症、湿疹、皮膚掻痒症、円形脱毛症等）およびストレスに起因するその他の疾患（例えば、癌、全身性エリスマトーデス等）が挙げられる。

- 本発明化合物は、1）本発明化合物の予防および／または治療効果の補完
- 15 および／または増強、2）本発明化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または3）本発明化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

- 本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。
- 20

- 25 その他の薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、ポリヌクレオチド（DNA、RNA、遺伝子）、アンチセンス、

デコイ、抗体であるか、またはワクチン等であってもよい。他の薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と他の薬剤の配合比は、投与対象の年齢および体重、投与方法、投与時間、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、本発明化合物 1 重量部に対し、他の薬剤を 0.01 乃至 100 重量部用いればよい。他の薬剤は以下に示す同種群および異種群から任意に 1 種または 2 種以上を適宜の割合で組み合わせて投与してもよい。また、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

本発明化合物と併用してもよい他の薬剤としては、例えば、抗不安薬（例えば、ベンゾジアゼピン系、チエノジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系、セロトニン作動薬、CRF拮抗薬、タキキニンNK₁拮抗薬等）、抗うつ薬（例えば、三環式抗うつ薬、四環式抗うつ薬、モノアミン遊離薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、モノアミン再取込み阻害薬（SSRI、SNRI）、CRF拮抗薬、タキキニンNK₁拮抗薬、ニューロテンシン拮抗薬等）、抗パーキンソン薬（例えば、抗コリン薬、ドパミン作動薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬等）、統合失調治療薬（例えば、ドパミン拮抗薬等）、抗てんかん薬（例えば、バルビツール酸系、ヒダントイン系等）、抗めまい薬、喘息治療薬（例えば、気管支拡張薬、 α 受容体作動薬、 β_2 受容体作動薬、キサンチン系、吸入ステロイド、抗コリン薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬等）、消化性潰瘍治療薬（例えば、攻撃因子抑制薬、抗ペプシン薬、制酸薬、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、抗ガストリン薬、プロトンポンプ阻害薬、ムスカリン受容体拮抗薬、抗コリン薬、防御因子増強薬、プロスタグランジン誘導体等）、消化管機能調整薬・消化管運動促進薬（例えば、整腸薬、CK-A拮抗薬、ニューロテンシン拮抗薬、オピオイド作動薬、ムスカリン作動薬、5-HT₄

- 作動薬、5-HT₃拮抗薬等)、止瀉薬(例えば、止痢薬、オピオイドμ受容体刺激薬等)、瀉下薬(例えば、膨張性下剤、塩類下剤、刺激性下剤、親和性ポリアクリル樹脂等)、血圧降下薬(例えば、カルシウム拮抗薬、β受容体遮断薬、α₁受容体遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体遮断薬等)、抗不整脈薬(例えば、ナトリウム拮抗薬、β受容体遮断薬、カリウム拮抗薬、カルシウム拮抗薬等)、強心薬(例えば、ホスホジエステラーゼ阻害薬、強心配糖体、β受容体作動薬等)、排尿障害治療薬(例えば、頻尿治療薬、抗コリン薬、ムスカリン作動(拮抗)薬、タキニンNK₁拮抗薬、NK₂拮抗薬等)等が挙げられる。
- 10 上記併用剤により予防および/または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明化合物の予防および/または治療効果を補完および/または増強する疾患であればよい。
- 本発明化合物の過敏性腸症候群に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば抗不安薬(例えば、
- 15 ベンゾジアゼピン系、チエノジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系、セロトニン作動薬、CRF拮抗薬等)、抗うつ薬(例えば、モノアミン遊離薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、モノアミン再取込み阻害薬(SNRI、SSRI)、CRF拮抗薬、ニューロテンシン拮抗薬、三環式抗うつ薬、四環式抗うつ薬等)、抗コリン薬、消化管機能調整薬・消化管運動促進薬(例えば、
- 20 整腸薬、CKK-A拮抗薬、ニューロテンシン拮抗薬、オピオイド作動薬、ムスカリン作動薬、5-HT₄作動薬等)、止瀉薬(例えば、止痢薬、オピオイドμ受容体刺激薬等)、瀉下薬(例えば、膨張性下剤、塩類下剤、刺激性下剤、親和性ポリアクリル樹脂等)、粘膜麻痺薬、自律神経調節薬、カルシウム拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、セロトニン拮抗薬(例えば、5
- 25 -HT₃拮抗薬、5-HT₄拮抗薬)、ダリフェナジン、ポリカルボフィルカルシウム等が挙げられる。

本発明化合物の胃・十二指腸潰瘍に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば消化性潰瘍治療薬（例えば、攻撃因子抑制薬、抗ペプシン薬、制酸薬、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、抗ガストリン薬、プロトンポンプ阻害薬、ムスカリン受容体拮抗薬、
5 抗コリン薬、防御因子増強薬、プロスタグランジン誘導体、メサラジン、サラゾスルファピリジン等）、抗コリン薬、胃粘膜麻酔薬、抗不安薬（例えば、ベンゾジアゼピン系、チエノジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系、セロトニン作動薬、CRF拮抗薬等）、ドパミン拮抗薬等が挙げられる。

本発明化合物の潰瘍性大腸炎に対する予防および／または治療効果の補完
10 および／または増強のための他の薬剤としては、例えばメサラジン、サラゾスルファピリジン、消化性潰瘍治療薬（例えば、攻撃因子抑制薬、抗ペプシン薬、制酸薬、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、抗ガストリン薬、プロトンポンプ阻害薬、ムスカリン受容体拮抗薬、抗コリン薬、防御因子増強薬、プロスタグランジン誘導体等）、抗コリン薬、ステロイド薬、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、抗酸化薬、LTB₄拮抗薬、局所麻酔薬、免疫抑制薬、防御因子増強薬、メタロプロテアーゼ阻害剤等が挙げられる。
15

本発明化合物の胆道ジスキネジーに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えばセルレイン、鎮痙薬、COMT（カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ）阻害薬、コ
20 リン作動薬、抗コリン薬、抗不安薬、利胆薬、抗うつ薬、CKK-A拮抗薬等が挙げられる。

本発明化合物の空気嚥下症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば整腸薬、抗不安薬、自律神経調整薬、線維製剤、消化酵素剤、ガス吸着剤、腸管運動促進薬等が挙
25 げられる。

本発明化合物の慢性肝炎に対する予防および／または治療効果の補完およ

び／または増強のための他の薬剤としては、例えば肝水解物製剤、ポリエンホスファチジルコリン、グリチルリチン製剤、プロトポルフィリンナトリウム、ウルソデオキシコール酸、ステロイド薬、抗コリン薬、制酸薬、プロパゲルマニウム、脂質過酸化酵素阻害剤等が挙げられる。

- 5 本発明化合物の慢性膵炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば蛋白分解酵素阻害剤、胃酸分泌抑制薬、鎮痙薬（例えば、COMT阻害剤、抗セロトニン薬等）、非ステロイド性消炎鎮痛薬、中枢性鎮痛薬、鎮静薬、消化酵素剤、制酸薬、ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬、抗うつ薬、胃粘膜局所麻酔薬、消化管機能調整薬
- 10 （CCK-A拮抗薬）等が挙げられる。

本発明化合物の食道痙攣に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば食道運動機能調整薬、抗不安薬、自律神経調整薬等が挙げられる。

- 本発明化合物の胃アトニーに対する予防および／または治療効果の補完お
- 15 よび／または増強のための他の薬剤としては、例えば消化管運動促進薬、消化酵素剤、精神安定薬等が挙げられる。

- 本発明化合物の機能性消化不良症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば制酸薬、ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬、消化管機能調節薬、消化管運動促進薬、抗不安薬、精神安定薬、消化酵素薬、プロトンポンプ阻害薬、ムスカリン受容体拮抗薬、
- 20 抗コリン薬、防御因子増強薬、ドパミン拮抗薬等が挙げられる。

抗不安薬としては、例えば、ジアゼパム、オキサゾラム、フルニトラゼパム、アルプラゾラム、エチゾラム、フルタゾラム、ロラゼパム、ロフラゼパム、酸エチル、トフィソパム、クロチアゼパム、 γ オリザノール等が挙げられる。

- 25 三環式抗うつ薬としては、例えば、アミトリプチリン、イミプラミン、クロミプラミン、ノルトリプチリン、デシプラミン、アモキサピン等が挙げら

れる。

四環式抗うつ薬としては、例えば、ミアンセリン、マプロチリン等が挙げられる。

モノアミン再取り込み阻害薬としては、例えば、トラゾドン、フルボキサミン等が挙げられる。

抗パーキンソン薬としては、例えば、レボドパ、アマンタジン、セレギリン、ブロモクリプチン、プラミペキソール、抗コリン薬、アルンド酸 (arundic acid) 等が挙げられる。

抗コリン薬としては、例えばトリヘキシフェニジル、ビペリデン、臭化イプラトロピウム、臭化メペンゾラート等が挙げられる。

抗てんかん薬としては、例えば、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸、クロナゼパム等が挙げられる。

抗めまい薬としては、例えば、ジフェニドール、ベタヒスチン等が挙げられる。

15 喘息治療薬としては、例えば、エフェドリン、オルシブレナリン、サルブタモール、プロカテロール、テオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、抗コリン薬、吸入ステロイド薬等が挙げられる。

吸入ステロイド薬としては、例えば、ベクロメタゾン、プレドニゾロン等が挙げられる。

20 抗ペプシン薬としては、例えば、スクラルファート等が挙げられる。

制酸薬としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、酸化マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ケイ酸アルミニウム等が挙げられる。

ヒスタミンH₂受容体拮抗薬としては、例えば、ファモチジン、ラニチジン、シメチジン、ロキサチジン等が挙げられる。

25 抗ガストリン薬としては、例えば、プログルミド等が挙げられる。

プロトンポンプ阻害薬としては、例えば、オメプラゾール、ランソプラゾ

ール等が挙げられる。

ムスカリン受容体拮抗薬としては、例えば、ピレンゼピン等が挙げられる。

5 防御因子増強薬としては、例えば、ゲファルナート、テプレノン、スクラルファート、アルジオキサ、塩酸セトラキサート、オルノプロスチル等が挙げられる。

プロスタグランジン誘導体としては、例えば、オルノプロスチル、ミソプロストール等が挙げられる。

10 消化管機能調節薬としては、例えば、シサプリド、ドンペリドン、スルピリド、メトクロプラミド、アロセトロン、マレイン酸トリメブチン等が挙げられる。

消化管運動促進薬としては、例えば、シサプリド、テガセロド、塩酸ベタネコール等が挙げられる。

止瀉薬としては、例えば、ロペラミド等が挙げられる。

15 膨張性下剤としては、例えば、メチルセルロース、カルメロース、ラクツロース等が挙げられる。

塩類下剤としては、例えば、硫酸マグネシウム、酸化マグネシウム等が挙げられる。

刺激性下剤としては、例えば、ピコスルファート、ラクツロース、ヒマシ油、センナ、大黄等が挙げられる。

20 血圧降下薬としては、例えば、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、アテノロール、アロチノール、カルテオロール、プロプラノロール、メトプロロール、プラゾシン、カプトプリル、エラナプリル、カンデサルタンシレキセチル、ロサルタンカリウム等が挙げられる。

25 抗不整脈薬としては、例えば、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、リドカイン、メキシレチン、プロプラノロール、アミオダロン、ベラパミル等が挙げられる。

強心薬としては、例えば、ジギトキシン、ジゴキシン、ドパミン、ドブタミン、アミノフィリン、ミルノリン等が挙げられる。

排尿障害治療薬としては、例えば、オキシブチニン、タムスロシン、プロピペリン等が挙げられる。

- 5 局所麻酔薬としては、例えば、リドカイン、オキセサゼイン、塩酸プロカイン、塩酸ジブカイン、塩酸コカイン、塩酸テトラカイン等が挙げられる。

免疫抑制薬としては、例えば、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリン等が挙げられる。

自律神経調整薬としては、例えば、γオリザノール等が挙げられる。

- 10 利胆薬としては、例えば、ウルソデオキシコール酸等が挙げられる。

本発明化合物、または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- 15 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、 $100\mu\text{g}$ から 1000mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、 $50\mu\text{g}$ から 500mg の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

- 20 もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

本発明化合物、または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、例えば経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

- 25 経口投与のための内服用固形剤には、例えば錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が挙げられる。カプセル剤には、例えばハードカプセルおよび

ソフトカプセル等が挙げられる。

このような内服用固形剤においては、例えばひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（例えば、ヒドロキシ
5 プロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（例えば、繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（例えば、白糖、ゼラチン、
10 ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤には、例えば薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含まれる。このような液剤におい
15 ては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（例えば、精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば軟膏剤、ゲル剤、クリーム
20 剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、
25 ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に混和、または溶融させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、

高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（例えば、アジピン酸、ミリスチン酸、
パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチ
ン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸
エステル等）、ロウ類（例えば、ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活
5 性剤（例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、
高級アルコール（例えば、セタノール、ステアリルアルコール、セトステア
リルアルコール等）、シリコン油（例えば、ジメチルポリシロキサン等）、
炭化水素類（例えば、親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パ
ラフィン等）、グリコール類（例えば、エチレングリコール、ジエチレング
10 リコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール
等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（例
えば、ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、
かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。
さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよ
15 い。

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、
ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて調製される。ゲル基剤
は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコ
ール（例えば、エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（例え
20 ば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキ
シプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（例えば、トリエタ
ノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（例えば、モノ
ステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶ
れ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さら
25 に、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例え

ば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（例えば、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（例えば、2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（例えば、ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（例えば、尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（例えば、カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（例えば、エタノー

ル、ポリエチレングリコール等)、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または２種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- 5 噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。
- 10 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等および
- 15 それらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または
- 20 無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

- これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼
- 25 剤の溶剤としては、例えば滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用

- いられる。点眼剤は、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（例えば、ポリソルベート 80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（例えば、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等などを必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。
- 10 非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

- 例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（例えば、カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。
- 15

- 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（例えば、ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（例えば、デンプン、デキストリン等）、賦形剤（例えば、乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。
- 20

- 吸入用液剤を投与する際には、通常噴霧器（例えば、アトマイザー、ネブライザー等）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には、通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。
- 25

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性

物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

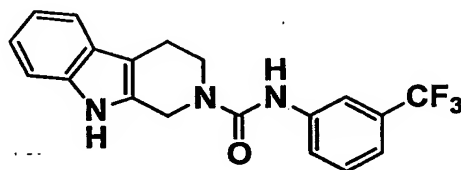
発明を実施するための最良の形態

- 5 以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。クロマトグラフィによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。
- 10 本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、ACD/Name（登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.社製）またはACD/Name バッチ（登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.社製）を用いるか、またはIUPAC命名法に準じて命名したものである。
- 15 なお、HPLC 条件は、以下の通りである。
- 使用機器：Waters LC/MS、
- カラム：Xterra（商品名）MS C₁₈ 5 um, 4.6×50 mm I.D.、
- 流速：3 mL/min、
- 溶離液：A液：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液、
- 20 B液：0.1%トリフルオロ酢酸－アセトニトリル溶液。
- 溶離液の混合比のタイムコースは以下の表1の通りである。

表 1

時間 (分)	A液	B液
0	95	5
0.5	95	5
3	0	100
3.5	0	100
3.51	95	5
5	95	5

実施例 1 : N- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド



5

2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン (172 mg) のジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に1-イソシアナト-3-(トリフルオロメチル) ベンゼン (173 mg) のジクロロメタン (5 mL) 溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル
10 カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (205 mg) を得た。

TLC : R_f 0.54 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(CD₃OD) : δ 2.86 (t, J=5.68 Hz, 2 H), 3.88 (t, J=5.68 Hz, 2 H), 4.74 (s, 2 H), 7.00 (m, 2 H), 7.27 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 7.64 (m, 1 H), 7.81 (s, 1 H)。

15

実施例 1 (1) ~ 実施例 1 (86) :

2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリンまたはその代わりに相当する誘導体、および1-イソシアナト-3-(トリフルオロメチル)

ベンゼンまたはその代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 1 と同様の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

5 実施例 1 (1) : N-(3, 5-ジメチルフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド
TLC: R_f 0.46 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);
NMR(CDCl₃): δ 2.29 (s, 6 H), 2.90 (t, J=5.68 Hz, 2 H), 3.80 (t, J=5.68 Hz, 2 H), 4.74 (s, 2 H), 6.44 (s, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 7.04 (s, 2 H), 7.13 (m, 2 H), 7.27 (m, 1 H), 7.48 (d, J=7.32 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H)。

10

実施例 1 (2) : N-(3-メチルフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド
TLC: R_f 0.43 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);
NMR(CDCl₃): δ 2.33 (s, 3 H), 2.89 (m, 2 H), 3.80 (t, J=5.77 Hz, 2 H), 4.74 (t, J=1.46 Hz, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 6.89 (m, 1 H), 7.16 (m, 6 H), 7.47 (m, 1 H), 8.13 (s, 1 H)。

15

実施例 1 (3) : N-(3, 5-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド
20 TLC: R_f 0.34 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);
NMR(CDCl₃): δ 2.29 (s, 6 H), 2.87 (m, 2 H), 3.80 (t, J=5.68 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 4.72 (s, 2 H), 6.41 (s, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.81 (dd, J=8.70, 2.47 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=2.56 Hz, 1 H), 7.02 (s, 2 H), 7.18 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H)。

25 実施例 1 (4) : 6-メトキシ-N-(3-メチルフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

T L C : R f 0.32 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 2.32 (s, 3 H), 2.83 (t, J=5.68 Hz, 2 H), 3.77 (t, J=5.68 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.68 (s, 2 H), 6.58 (s, 1 H), 6.79 (dd, J=8.79, 2.38 Hz, 1 H), 6.89 (m, 2 H), 7.10 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 7.20 (m, 3 H), 8.10 (s, 1 H)。

5

実施例 1 (5) : 6-メトキシ-N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド

T L C : R f 0.32 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

10 NMR(CDCl₃) : δ 2.90 (m, 2 H), 3.83 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 4.77 (s, 2 H), 6.83 (dd, J=8.79, 2.56 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=2.38 Hz, 2 H), 7.16 (m, 1 H), 7.21 (d, J=8.60 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=7.87 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=7.87 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 8.11 (d, J=8.24 Hz, 1 H)。

15 実施例 1 (6) : N-(3, 5-ジクロロフェニル)-6-メトキシ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド

T L C : R f 0.34 (酢酸エチル : ジクロロメタン = 1 : 9) ;

NMR(DMSO-d₆) : δ 2.73 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.80 (t, J=5.49 Hz, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 6.67 (dd, J=8.79, 2.38 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 7.12 (t, J=1.74 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=8.60 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=1.65 Hz, 2 H), 9.04 (s, 1 H), 10.71 (s, 1 H)。

20

実施例 1 (7) : 1-オキソ-N-フェニル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド

T L C : R f 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

25 NMR(DMSO-d₆) : δ 3.08 (t, J=6.59 Hz, 2 H), 4.29 (t, J=6.68 Hz, 2 H), 7.11 (m, 2 H), 7.34 (m, 3 H), 7.46 (d, J=8.42 Hz, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.68 (d, J=8.06 Hz, 1 H),

11.36 (s, 1 H), 11.91 (s, 1 H)。

実施例 1 (8) : N- (3-メチルフェニル) -1-オキソ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

5 TLC : R_f 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR(DMSO-d₆) : δ 2.30 (s, 3 H), 3.08 (t, J=6.59 Hz, 2 H), 4.28 (t, J=6.68 Hz, 2 H), 6.92 (d, J=7.51 Hz, 1 H), 7.11 (m, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 7.34 (m, 3 H), 7.46 (d, J=8.42 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=8.06 Hz, 1 H), 11.32 (s, 1 H), 11.90 (s, 1 H)。

10 実施例 1 (9) : N- (3, 5-ジメチルフェニル) -1-オキソ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

TLC : R_f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

15 NMR(DMSO-d₆) : δ 2.26 (s, 6 H), 3.07 (t, J=6.59 Hz, 2 H), 4.28 (t, J=6.59 Hz, 2 H), 6.74 (s, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 7.18 (s, 2 H), 7.32 (m, 1 H), 7.46 (d, J=8.42 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=8.06 Hz, 1 H), 11.28 (s, 1 H), 11.88 (s, 1 H)。

実施例 1 (10) : 1- (3-フルオロフェニル) -N-フェニル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

TLC : R_f 0.22 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

20 NMR(DMSO-d₆) : δ 2.86 (m, 2 H), 3.16 (m, 1 H), 4.31 (m, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 7.21 (m, 13 H), 8.75 (s, 1 H), 11.02 (s, 1 H)。

25 実施例 1 (11) : 1- (3-フルオロフェニル) -N- (3-メチルフェニル) -1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

TLC : R_f 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR(DMSO-d₆) : δ 2.25 (s, 3 H), 2.84 (m, 2 H), 3.15 (m, 1 H), 4.30 (m, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.78 (d, J=7.69 Hz, 1 H), 7.08 (m, 6 H), 7.39 (m, 5 H), 8.68 (s, 1 H), 11.02 (s, 1 H)。

- 5 実施例 1 (1 2) : N- (3, 5-ジメチルフェニル) -1- (3-フルオロフェニル) -1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2 H- β -カルボリン-2-カルボキサミド

TLC : R_f 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

- NMR(DMSO-d₆) : δ 2.20 (s, 6 H), 2.84 (m, 2 H), 3.14 (m, 1 H), 4.29 (m, 1 H),
10 6.60 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 7.08 (m, 7 H), 7.40 (m, 3 H), 8.60 (s, 1 H), 11.01 (s, 1 H)。

実施例 1 (1 3) : N- (3-メチルフェニル) -4, 9-ジヒドロスピロ [β -カルボリン-1, 1'-シクロペンタン] -2 (3 H) -カルボキサミド

- 15 TLC : R_f 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR(DMSO-d₆) : δ 2.00 (m, 6 H), 2.34 (m, 5 H), 2.75 (t, J=5.40 Hz, 2 H), 3.77 (t, J=5.49 Hz, 2 H), 6.73 (d, J=7.32 Hz, 1 H), 6.94 (m, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 7.09 (t, J=7.78 Hz, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.33 (m, 3 H), 8.83 (s, 1 H), 10.48 (s, 1 H)。

- 20 実施例 1 (1 4) : N- (3-メトキシフェニル) -1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2 H- β -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.77 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 322 (M + H)⁺。

- 実施例 1 (1 5) : N- [3- (メチルチオ) フェニル] -1, 3, 4, 9-
25 -テトラヒドロ-2 H- β -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.88 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 338 (M + H)⁺。

実施例 1 (16) : N-(3-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.82 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 310 (M+H)⁺.

5

実施例 1 (17) : N-(4-フェノキシフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.06 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 767 (2M+H)⁺, 384 (M+H)⁺.

10

実施例 1 (18) : N-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.93 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 328 (M+H)⁺.

15 実施例 1 (19) : N-(3-フェノキシフェニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.13 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 345 (M+H)⁺.

20 実施例 1 (20) : N-(4-フェノキシフェニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.06 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 345 (M+H)⁺.

実施例 1 (21) : N-(3, 4-ジクロロフェニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボキサミド

25 HPLC 保持時間 : 4.10 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 323, 321 (M+H)⁺.

実施例 1 (22) : メチル 3-[(8,9-ジヒドロピリド[2,3-b]-1,6-ナフチリジン-7(6H)-イルカルボニル)アミノ]ベンゾエート

HPLC 保持時間 : 3.07 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 363 (M+H)⁺.

5

実施例 1 (23) : N-[3-(メチルチオ)フェニル]-8,9-ジヒドロピリド[2,3-b]-1,6-ナフチリジン-7(6H)-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.16 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 351 (M+H)⁺.

10

実施例 1 (24) : N-(3-フルオロフェニル)-8,9-ジヒドロピリド[2,3-b]-1,6-ナフチリジン-7(6H)-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.09 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 323 (M+H)⁺.

15 実施例 1 (25) : N-(3,5-ジフルオロフェニル)-8,9-ジヒドロピリド[2,3-b]-1,6-ナフチリジン-7(6H)-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.18 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 341 (M+H)⁺.

20 実施例 1 (26) : 6-メチル-N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.17 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 335 (M+H)⁺.

実施例 1 (27) : メチル 3-{[(6-メチル-3,4-ジヒドロキノ

25 リン-1(2H)-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾエート

HPLC 保持時間 : 3.91 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 325 (M+H)⁺.

実施例 1 (28) : 6-メチル-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.17 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 335 (M+H)⁺。

5

実施例 1 (29) : 6-メチル-N-[3-(メチルチオ)フェニル]-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.04 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 313 (M+H)⁺。

10 実施例 1 (30) : N-(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.11 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 338, 336 (M+H)⁺。

実施例 1 (31) : N-フェニル-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

15

HPLC 保持時間 : 3.69 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 292 (M+H)⁺。

実施例 1 (32) : N-ブチル-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

20 HPLC 保持時間 : 3.62 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 272 (M+H)⁺。

実施例 1 (33) : N-シクロヘキシル-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.73 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 298 (M+H)⁺。

25

実施例 1 (34) : N-(3,4-ジクロロフェニル)-1,3,4,9-

テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.00 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 362, 360 (M + H)⁺。

実施例 1 (35) : N-(2-メトキシフェニル)-1, 3, 4, 9-テト

5 ラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.78 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 322 (M + H)⁺。

実施例 1 (36) : N-(4-メトキシフェニル)-1, 3, 4, 9-テト

ラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

10 HPLC 保持時間 : 3.62 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 322 (M + H)⁺。

実施例 1 (37) : N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3,

4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.82 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 360 (M + H)⁺。

15

実施例 1 (38) : N-(2-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 9-テト

ラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.67 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 310 (M + H)⁺。

20 実施例 1 (39) : N-ベンジル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-

β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.67 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 306 (M + H)⁺。

実施例 1 (40) : N-(4-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 9-テト

25 ラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.73 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 310 (M + H)⁺。

実施例 1 (4 1) : N- (3, 5-ジクロロフェニル) -1, 3, 4, 9-
テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.08 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 362, 360 (M + H)⁺。

5

実施例 1 (4 2) : N-ペンチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-
β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.75 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 571 (2M + H)⁺, 286 (M + H)⁺。

10

実施例 1 (4 3) : N- (2-フェニルエチル) -1, 3, 4, 9-テトラ
ヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.73 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 320 (M + H)⁺。

15 実施例 1 (4 4) : N- (2, 3-ジクロロフェニル) -1, 3, 4, 9-
テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.00 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 362, 360 (M + H)⁺。

20 実施例 1 (4 5) : エチル 3- [(1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-
β-カルボリン-2-イルカルボニル) アミノ] ベンゾエート

HPLC 保持時間 : 3.80 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 727 (2M + H)⁺, 364 (M + H)⁺。

25 実施例 1 (4 6) : N- (3-フェノキシフェニル) -1, 3, 4, 9-テ
トラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.04 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 384 (M + H)⁺。

実施例 1 (47) : N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル]
-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサ
ミド

5 HPLC 保持時間 : 4.19 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 428 (M+H)⁺。

実施例 1 (48) : N- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェ
ニル] -1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カル
ボキサミド

10 HPLC 保持時間 : 4.04 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 378 (M+H)⁺。

実施例 1 (49) : N- (3-クロロ-5-フルオロフェニル) -1, 3,
4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.99 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 344 (M+H)⁺。

15

実施例 1 (50) : N- [3- (シクロペンチルオキシ) フェニル] -1,
3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.04 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 376 (M+H)⁺。

20 実施例 1 (51) : N- [3- (シクロヘキシルオキシ) フェニル] -1,
3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.11 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 390 (M+H)⁺。

実施例 1 (52) : N- (2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) -1, 3,

25 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.88 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 363, 361 (M+H)⁺。

実施例 1 (53) : 6-メトキシ-N-フェニル-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

5 HPLC 保持時間 : 3.86 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 390 (M + H)⁺。

実施例 1 (54) : N-(4-クロロフェニル)-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

10 HPLC 保持時間 : 4.00 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 426, 424 (M + H)⁺。

実施例 1 (55) : N-(3-クロロフェニル)-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.00 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 426, 424 (M + H)⁺。

15

実施例 1 (56) : N-シクロヘキシル-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

20 HPLC 保持時間 : 3.93 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 791 (2M + H)⁺, 396 (M + H)⁺。

実施例 1 (57) : N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

25 HPLC 保持時間 : 4.15 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 460, 458 (M + H)⁺。

実施例 1 (58) : 6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.06 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 458 (M + H)⁺。

5

実施例 1 (59) : N-ヘキシル-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.04 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 795 (2M + H), 398 (M + H)⁺。

10

実施例 1 (60) : 6-メトキシ-N-(3-メトキシフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.86 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 420 (M + H)⁺。

15

実施例 1 (61) : 6-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.80 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 420 (M + H)⁺。

20

実施例 1 (62) : N-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.93 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 408 (M + H)⁺。

25

実施例 1 (63) : N-ベンジル-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド

ル) - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.82 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 404 (M + H)⁺。

- 5 実施例 1 (64) : N-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.88 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 408 (M + H)⁺。

- 10 実施例 1 (65) : 6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.06 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 458 (M + H)⁺。

- 15 実施例 1 (66) : N-(3, 5-ジクロロフェニル)-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.22 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 458 (M + H)⁺。

- 20 実施例 1 (67) : N-(2, 5-ジクロロフェニル)-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.13 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 460, 458 (M + H)⁺。

- 25 実施例 1 (68) : 6-メトキシ-N-ペンチル-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボ

キサミド

HPLC 保持時間 : 3.91 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 767 (2M + H)⁺, 384 (M + H)⁺。

- 5 実施例 1 (69) : 6-メトキシ-N-(2-フェニルエチル)-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.86 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 418 (M + H)⁺。

- 10 実施例 1 (70) : N-(2, 3-ジクロロフェニル)-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.06 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 460, 458 (M + H)⁺。

- 15 実施例 1 (71) : N-(3-シアノフェニル)-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.84 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 829 (2M + H)⁺, 415 (M + H)⁺。

20

実施例 1 (72) : エチル 4-({[6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル] カルボニル} アミノ) ベンゾエート

HPLC 保持時間 : 3.97 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 462 (M + H)⁺。

25

実施例 1 (73) : 6-メトキシ-N-(4-フェノキシフェニル)-1-

(トリフルオロメチル) - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.13 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 482 (M + H)⁺。

- 5 実施例 1 (74) : エチル 3- ({ [6-メトキシ-1- (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル] カルボニル } アミノ) ベンゾエート

HPLC 保持時間 : 3.97 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 462 (M + H)⁺。

- 10 実施例 1 (75) : 6-メトキシ-N- (3-フェノキシフェニル) - 1- (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.13 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 482 (M + H)⁺。

- 15 実施例 1 (76) : N- (4-シアノフェニル) - 6-メトキシ-1- (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.84 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 415 (M + H)⁺。

- 20 実施例 1 (77) : N- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 6-メトキシ-1- (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.00 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 426 (M + H)⁺。

- 25 実施例 1 (78) : N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 6-メトキシ-1- (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4, 9-テトラヒ

ドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.26 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 526 (M+H)⁺。

実施例 1 (79) : N-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェ
5 ニル]-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テ
トラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.13 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 476 (M+H)⁺。

実施例 1 (80) : N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-6-メ
10 キシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H
-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.10 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 444, 442 (M+H)⁺。

実施例 1 (81) : N-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-6-
15 メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ
2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.17 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 947 (2M+H)⁺, 474 (M+
H)⁺。

20 実施例 1 (82) : N-[3-(シクロヘキシルオキシ)フェニル]-6-
メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ
2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.26 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 488 (M+H)⁺。

25 実施例 1 (83) : N-(2, 6-ジクロロピリジン-4-イル)-6-メ
トキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2

H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.02 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 461, 459 (M + H)⁺。

実施例 1 (84) : メチル 3- [(1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2 H
5 -β-カルボリン-2-イルカルボニル) アミノ] ベンゾエート

HPLC 保持時間 : 3.77 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 699 (2M + H)⁺, 350 (M + H)⁺。

実施例 1 (85) : メチル 3- { [(6-メトキシ-1, 3, 4, 9-テ
10 -トラヒドロ-2 H-β-カルボリン-2-イル) カルボニル] アミノ } ベン
ゾエート

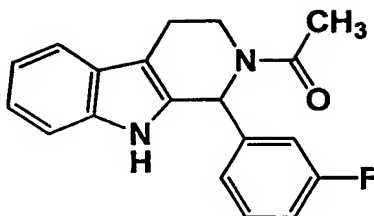
HPLC 保持時間 : 3.71 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 759 (2M + H)⁺, 380 (M + H)⁺。

15 実施例 1 (86) : N- (3-クロロフェニル) -1, 3, 4, 9-テトラ
ヒドロ-2 H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

TLC : R_f 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 2.85 (m, 2 H), 3.87 (t, J=9.00 Hz, 2 H), 4.73 (t, J=1.46 Hz, 2
H), 7.01 (m, 3 H), 7.22 (t, J=8.06 Hz, 1 H), 7.29 (m, 2 H), 7.40 (m, 1 H), 7.53 (t,
20 J=2.01 Hz, 1 H)。

実施例 2 : 2-アセチル-1- (3-フルオロフェニル) -2, 3, 4, 9
-テトラヒドロ-1 H-β-カルボリン



1 - (3-フルオロフェニル) - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン (161mg) のテトラヒドロフラン (60mL) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (0.09mL) およびアセチルクロリド (0.045mL) を順次加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物に1N塩酸を加えた。析出した結晶を水洗して、メタノール中に分散後、減圧下濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (158mg) を得た。

TLC: Rf 0.20 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(DMSO-d₆): δ 2.18 (m, 3H), 2.83 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 7.06 (m, 5H), 7.39 (m, 3H), 10.94 (m, 1H)。

実施例2 (1) ~ 実施例2 (5) :

1 - (3-フルオロフェニル) - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリンの代わりに相当する誘導体を用いて、実施例2と同様の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

実施例2 (1) : 2-アセチル-1-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4, 5, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール

TLC: Rf 0.38 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(DMSO-d₆): δ 1.64 (m, 1H), 2.16 (m, 4H), 2.74 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.51 (d, J=7.87 Hz, 1H), 11.13 (m, 1H)。

実施例2 (2) : 2-アセチル-1-(3-フルオロフェニル)-1, 2,

3, 4, 5, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール

TLC: Rf 0.17 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(DMSO-d₆): δ 1.80 (m, 2 H), 2.20 (m, 3 H), 2.64 (m, 1 H), 3.03 (m, 2 H), 4.02 (m, 1 H), 7.07 (m, 8 H), 7.50 (m, 1 H), 11.09 (m, 1 H)。

5

実施例 2 (3) : 2-アセチル-1, 2, 3, 4, 5, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール

TLC: Rf 0.51 (ジクロロメタン: メタノール: アンモニア水 = 9 : 1 : 0.1) ;

10 NMR(DMSO-d₆): δ 1.86 (m, 2 H), 2.00 (m, 3 H), 2.82 (m, 2 H), 3.75 (m, 2 H), 4.70 (m, 2 H), 6.97 (m, 2 H), 7.25 (m, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 10.99 (s, 1 H)。

実施例 2 (4) : 2-アセチル-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン

15 TLC: Rf 0.28 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

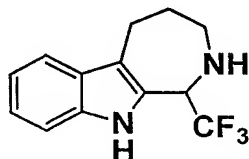
NMR(DMSO-d₆): δ 2.22 (m, 3 H), 2.88 (m, 2 H), 3.53 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 4.52 (m, 1 H), 6.09 (m, 1 H), 6.78 (dd, J=8.79, 2.56 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 10.88 (m, 1 H)。

20 実施例 2 (5) : 2-アセチル-7-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4, 5, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール

TLC: Rf 0.36 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

25 NMR(DMSO-d₆): δ 1.65 (m, 1 H), 2.08 (m, 1 H), 2.18 (m, 3 H), 2.71 (m, 1 H), 3.06 (m, 1 H), 3.56 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 4.36 (m, 1 H), 6.46 (m, 2 H), 6.99 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 11.04 (m, 1 H)。

実施例 3 : 1 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3, 4, 5, 10 - ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4 - b] インドール

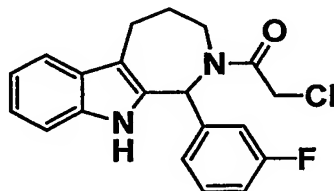


5 [3 - (1H-インドール-3-イル) プロピル] アミン (866 mg) の酢酸 (50 mL) 溶液に、1-エトキシ-2, 2, 2-トリフルオロエタノール (1.21 g) を加え、5 時間還流した。混合物を放冷後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルおよびヘキサンを加え、1 N 塩酸で抽出した。水層を 1N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、食塩を加えて飽和させた後、酢酸エチルで
10 抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (654 mg) を得た。

TLC : R_f 0.49 (ジクロロメタン : メタノール : アンモニア水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 1.93 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 4.56
15 (q, J=8.24 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.55 (d, J=7.87 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H)。

実施例 4 : 2 - (クロロアセチル) - 1 - (3-フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 10 - ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4 - b] インドール



20 1 - (3-フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 10 - ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4 - b] インドール (282 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、氷冷下でトリエチルアミン (0.17 mL) およびクロロア

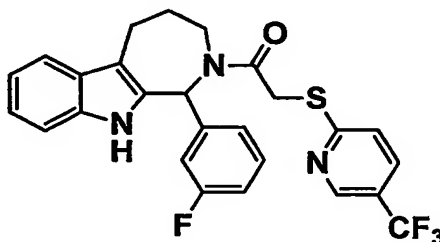
セチルクロリド (0.08mL) を順次加えた後、室温で2時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (202mg) を得た。

TLC: R_f 0.24 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) ;

NMR(CDCl₃): δ 1.95 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 4.13 (m, 3H), 7.12 (m, 8H), 7.57 (m, 1H), 8.36 (m, 1H)。

10

実施例5: 1-(3-フルオロフェニル)-2-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]チオ}アセチル)-1,2,3,4,5,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-b]インドール



15 実施例4で製造した化合物 (88mg) のジメチルホルムアミド (1mL) 溶液に5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-チオール (48mg) および炭酸カリウム (56mg) およびヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (12mg) を順次加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をヘキサンおよび酢酸エチルの混合溶媒で洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (39mg) を得た。

20

TLC: R_f 0.19 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) ;

NMR(DMSO-d₆): δ 1.82 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 4.36 (m, 3H),

7.18 (m, 10 H), 7.95 (m, 1 H), 8.47 (m, 1 H), 11.09 (m, 1 H)。

実施例 5 (1) ~ 実施例 5 (11) :

実施例 4 で製造した化合物またはその代わりに相当する誘導体、および 5 -
5 (トリフルオロメチル) ピリジン-2-チオールまたはその代わりに相当する
誘導体を用いて、実施例 5 と同様の操作に付すことにより、以下の本発明
化合物を得た。

実施例 5 (1) : 2 - ({ [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イ
10 ル] チオ } アセチル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ-1 H - β - カルボ
リン

T L C : R f 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 2.89 (m, 2 H), 3.98 (m, 2 H), 4.33 (m, 2 H), 4.87 (m, 2 H), 7.15
(m, 2 H), 7.34 (m, 2 H), 7.50 (m, 1 H), 7.68 (dd, J=8.42, 2.38 Hz, 1 H), 7.93 (m, 1 H),
15 8.60 (m, 1 H)。

実施例 5 (2) : 2 - { [(2, 5 - ジメトキシフェニル) チオ] アセチル }
- 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ-1 H - β - カルボリン

T L C : R f 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

20 NMR(CDCl₃) : δ 2.85 (m, 2 H), 3.82 (m, 10 H), 4.77 (m, 2 H), 6.76 (m, 2 H),
7.10 (m, 3 H), 7.34 (m, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.87 (m, 1 H)。

実施例 5 (3) : 6 - メトキシ-1 - (トリフルオロメチル) - 2 - ({ [5
- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] チオ } アセチル) - 2, 3,
25 4, 9 - テトラヒドロ-1 H - β - カルボリン

T L C : R f 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(DMSO- d_6) : δ 2.93 (m, 2 H), 3.60 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.57 (m, 3 H), 6.29 (m, 1 H), 6.79 (m, 1 H), 6.99 (m, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.99 (m, 1 H), 8.57 (m, 1 H), 10.95 (s, 1 H)。

- 5 実施例 5 (4) : 2- { [(2, 5-ジメトキシフェニル) チオ] アセチル} -1- (3-フルオロフェニル) -1, 2, 3, 4, 5, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール

TLC : R_f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 10 NMR(DMSO- d_6) : δ 1.79 (m, 2 H), 2.66 (m, 1 H), 3.05 (m, 2 H), 3.66 (m, 6 H), 4.10 (m, 3 H), 6.92 (m, 9 H), 7.36 (m, 2 H), 7.51 (m, 1 H), 11.09 (m, 1 H)。

実施例 5 (5) : 1- (トリフルオロメチル) -2- ({ [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] チオ} アセチル) -1, 2, 3, 4, 5, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール

- 15 TLC : R_f 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR(DMSO- d_6) : δ 2.06 (m, 2 H), 2.77 (m, 1 H), 3.13 (m, 1 H), 3.68 (m, 1 H), 4.28 (m, 3 H), 6.56 (m, 1 H), 7.08 (m, 2 H), 7.37 (m, 1 H), 7.56 (m, 2 H), 7.96 (m, 1 H), 8.41 (m, 1 H), 11.16 (m, 1 H)。

- 20 実施例 5 (6) : 2- { [(2, 5-ジメトキシフェニル) チオ] アセチル} -1- (トリフルオロメチル) -1, 2, 3, 4, 5, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール

TLC : R_f 0.21 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

- 25 NMR(DMSO- d_6) : δ 2.02 (m, 2 H), 2.76 (m, 1 H), 3.11 (m, 1 H), 3.67 (m, 7 H), 4.05 (m, 2 H), 4.48 (m, 1 H), 6.61 (m, 4 H), 7.01 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.52 (d, J=7.87 Hz, 1 H), 11.22 (m, 1 H)。

- 実施例 5 (7) : 2- ({ [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] チオ } アセチル) -1, 2, 3, 4, 5, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール
- 5 TLC : R f 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;
 NMR(DMSO-d₆) : δ 1.91 (m, 2 H), 2.86 (m, 2 H), 3.84 (m, 2 H), 4.27 (m, 2 H), 4.80 (m, 2 H), 6.98 (m, 2 H), 7.26 (m, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.87 (m, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 11.00 (m, 1 H)。
- 10 実施例 5 (8) : 2- { [(2, 5-ジメトキシフェニル) チオ] アセチル } -1, 2, 3, 4, 5, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール
 TLC : R f 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;
 NMR(DMSO-d₆) : δ 1.90 (m, 2 H), 2.84 (m, 2 H), 3.57 (m, 3 H), 3.81 (m, 7 H),
 15 4.76 (m, 2 H), 6.67 (m, 1 H), 6.83 (m, 2 H), 6.98 (m, 2 H), 7.26 (m, 1 H), 7.41 (m, 1 H), 11.01 (m, 1 H)。
- 実施例 5 (9) : 2- { [(2, 5-ジメトキシフェニル) チオ] アセチル } -6-メトキシ-1- (トリフルオロメチル) -2, 3, 4, 9-テトラヒ
 20 ドロ-1 H- β -カルボリン
 TLC : R f 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
 NMR(DMSO-d₆) : δ 2.88 (m, 2 H), 3.59 (m, 10 H), 4.10 (m, 2 H), 4.50 (m, 1 H), 6.20 (m, 1 H), 6.75 (m, 2 H), 6.92 (m, 3 H), 7.30 (m, 1 H), 10.90 (m, 1 H)。
- 25 実施例 5 (10) : 7-メトキシ-1- (トリフルオロメチル) -2- ({ [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] チオ } アセチル) -1, 2,

3, 4, 5, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール

TLC: R_f 0.34 (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

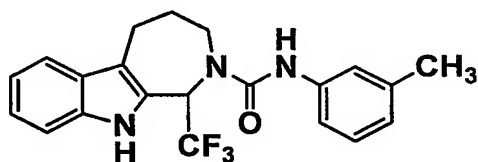
NMR(DMSO-d₆): δ 1.93 (m, 1 H), 2.13 (m, 1 H), 2.77 (m, 1 H), 3.11 (m, 1 H),
3.66 (m, 1 H), 3.75 (m, 3 H), 4.44 (m, 3 H), 6.61 (m, 2 H), 7.02 (d, J=2.38 Hz, 1 H),
5 7.26 (m, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.95 (m, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 11.05 (m, 1 H)。

実施例 5 (11) : 2- { [(2, 5-ジメトキシフェニル) チオ] アセチル } -7-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4, 5,
10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール

10 TLC: R_f 0.35 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(DMSO-d₆): δ 1.85 (m, 1 H), 2.11 (m, 1 H), 2.72 (m, 1 H), 3.08 (m, 1 H),
3.66 (m, 10 H), 4.02 (d, J=15.01 Hz, 1 H), 4.21 (m, 1 H), 4.46 (m, 1 H), 6.64 (m, 5
H), 7.00 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 11.08 (m, 1 H)。

15 実施例 6 : N-(3-メチルフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3,
4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1 H)
-カルボキサミド



2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリンの代わりに実施例
20 3で製造した化合物、および1-イソシアナト-3-(トリフルオロメチル)
ベンゼンの代わりに1-イソシアナト-3-メチルベンゼンを用いて実施例
1と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: R_f 0.28 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR(DMSO-d₆): δ 1.75 (m, 1 H), 2.06 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.76 (m, 1 H),

3.08 (m, 1 H), 3.55 (m, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 6.59 (m, 1 H), 6.81 (d, J=7.69 Hz, 1 H), 7.00 (m, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 7.26 (m, 2 H), 7.33 (d, J=8.06 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=7.69 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 11.27 (s, 1 H)。

5 実施例 6 (1) ~ 実施例 6 (69) :

実施例 3 で製造した化合物またはその代わりに相当する誘導体、および 1-イソシアナト-3-メチルベンゼンまたはその代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 6 と同様の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

10

実施例 6 (1) : N-(3-メチルフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1 H)-カルボキサミド
TLC : R_f 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

15 NMR(DMSO-d₆) : δ 1.89 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.85 (m, 2 H), 3.83 (m, 2 H), 4.69 (s, 2 H), 6.72 (d, J=7.32 Hz, 1 H), 6.99 (m, 3 H), 7.24 (m, 3 H), 7.39 (d, J=7.32 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 10.90 (s, 1 H)。

実施例 6 (2) : N-フェニル-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1 H)-カルボキサミド

20 HPLC 保持時間 : 3.73 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 306 (M + H)⁺。

実施例 6 (3) : N-ブチル-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1 H)-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.69 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 286 (M + H)⁺。

25

実施例 6 (4) : N-(4-クロロフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラ

ヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1 H) -カルボキサミド
HPLC 保持時間 : 3.89 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 340 (M + H)⁺。

5 実施例 6 (5) : N-(3-クロロフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラ
ヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1 H) -カルボキサミド
HPLC 保持時間 : 3.91 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 342, 340 (M + H)⁺。

10 実施例 6 (6) : N-シクロヘキシル-3, 4, 5, 10-テトラヒドロア
ゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1 H) -カルボキサミド
HPLC 保持時間 : 3.82 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 312 (M + H)⁺。

15 実施例 6 (7) : N-(2-クロロフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラ
ヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1 H) -カルボキサミド
HPLC 保持時間 : 3.89 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 342, 340 (M + H)⁺。

20 実施例 6 (8) : N-(3, 4-ジクロロフェニル)-3, 4, 5, 10-
テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1 H) -カルボキサ
ミド
HPLC 保持時間 : 4.04 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 376, 374 (M + H)⁺。

25 実施例 6 (9) : N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3, 4,
5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1 H) -
カルボキサミド
HPLC 保持時間 : 3.99 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 374 (M + H)⁺。

30 実施例 6 (10) : N-(2-メトキシフェニル)-3, 4, 5, 10-テ

トラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.82 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 336 (M+H)⁺。

5 実施例 6 (11) : N-ヘキシル-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.95 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 314 (M+H)⁺。

10 実施例 6 (12) : N-(3-メトキシフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.75 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 336 (M+H)⁺。

15 実施例 6 (13) : N-(4-メトキシフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.71 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 336 (M+H)⁺。

20 実施例 6 (14) : N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.88 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 374 (M+H)⁺。

25 実施例 6 (15) : N-(2, 4-ジクロロフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.08 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 376, 374 ($M+H$)⁺。

実施例 6 (16) : エチル [(3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ
[3, 4-b] インドール-2 (1H) -イルカルボニル) アミノ] アセテ
5 ト

HPLC 保持時間 : 3.49 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 316 ($M+H$)⁺。

実施例 6 (17) : N- (2-フルオロフェニル) -3, 4, 5, 10-テ
トラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミ
10 ド

HPLC 保持時間 : 3.77 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 324 ($M+H$)⁺。

実施例 6 (18) : N- (3-フルオロフェニル) -3, 4, 5, 10-テ
トラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミ
15 ド

HPLC 保持時間 : 3.82 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 324 ($M+H$)⁺。

実施例 6 (19) : N- (4-フルオロフェニル) -3, 4, 5, 10-テ
トラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミ
20 ド

HPLC 保持時間 : 3.77 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 324 ($M+H$)⁺。

実施例 6 (20) : N- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3, 4,
5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -
25 カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.99 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 374 ($M+H$)⁺。

実施例 6 (21) : N-(3, 5-ジクロロフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H)-カルボキサミド

5 HPLC 保持時間 : 4.13 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 376, 374 (M+H)⁺.

実施例 6 (22) : N-(2, 5-ジクロロフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H)-カルボキサミド

10 HPLC 保持時間 : 4.10 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 376, 374 (M+H)⁺.

実施例 6 (23) : N-ペンチル-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H)-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.82 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 300 (M+H)⁺.

15

実施例 6 (24) : N-(2-フェニルエチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H)-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.80 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 334 (M+H)⁺.

20 実施例 6 (25) : N-(2, 3-ジクロロフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H)-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.06 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 376, 374 (M+H)⁺.

25 実施例 6 (26) : N-(3-シアノフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H)-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.75 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 331 ($M + H$)⁺.

実施例 6 (27) : エチル 4-[(3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼ
ピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H)-イルカルボニル) アミノ] ベ
5 ンゾエート

HPLC 保持時間 : 3.89 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 378 ($M + H$)⁺.

実施例 6 (28) : N-(4-フェノキシフェニル)-3, 4, 5, 10-
テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H)-カルボキサ
10 ミド

HPLC 保持時間 : 4.04 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 398 ($M + H$)⁺.

実施例 6 (29) : エチル 3-[(3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼ
ピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H)-イルカルボニル) アミノ] ベ
15 ンゾエート

HPLC 保持時間 : 3.86 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 755 ($2M + H$)⁺, 378 ($M + H$)⁺.

実施例 6 (30) : N-イソプロピル-3, 4, 5, 10-テトラヒドロア
20 ゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H)-カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.58 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 272 ($M + H$)⁺.

実施例 6 (31) : N-(4-シアノフェニル)-3, 4, 5, 10-テト
ラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H)-カルボキサミド
25 HPLC 保持時間 : 3.73 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 331 ($M + H$)⁺.

実施例 6 (32) : N- (3, 5-ジフルオロフェニル) -3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.91 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 342 (M+H)⁺。

5

実施例 6 (33) : N- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.08 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 392 (M+H)⁺。

10

実施例 6 (34) : N- (3-クロロ-5-フルオロフェニル) -3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.99 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 360, 358 (M+H)⁺。

15

実施例 6 (35) : N- [3- (シクロペンチルオキシ) フェニル] -3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.08 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 390 (M+H)⁺。

20

実施例 6 (36) : N- [3- (シクロヘキシルオキシ) フェニル] -3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.17 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 404 (M+H)⁺。

25

実施例 6 (37) : N-フェニル-1- (トリフルオロメチル) -3, 4,

5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.99 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 374 (M+H)⁺, 354.

- 5 実施例 6 (38) : N-ブチル-1-(トリフルオロメチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.95 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 354 (M+H)⁺, 334.

- 10 実施例 6 (39) : N-(4-クロロフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.13 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 408 (M+H)⁺, 388.

- 15 実施例 6 (40) : N-(3-クロロフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.13 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 408 (M+H)⁺, 388.

- 20 実施例 6 (41) : N-シクロヘキシル-1-(トリフルオロメチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.10 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 380 (M+H)⁺, 360.

- 25 実施例 6 (42) : N-(2-クロロフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール

ー 2 (1 H) ーカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.10 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 408 (M + H)⁺, 388。

実施例 6 (43) : Nー (3, 4ージクロロフェニル) ー 1 ー (トリフルオ
5 ロメチル) ー 3, 4, 5, 10ーテトラヒドロアゼピノ [3, 4ーb] イン
ドールー 2 (1 H) ーカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.24 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 442 (M + H)⁺, 422。

実施例 6 (44) : Nー (2ーメトキシフェニル) ー 1 ー (トリフルオロメ
10 チル) ー 3, 4, 5, 10ーテトラヒドロアゼピノ [3, 4ーb] インド
ールー 2 (1 H) ーカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.10 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 404 (M + H)⁺, 384。

実施例 6 (45) : Nーヘキシルー 1 ー (トリフルオロメチル) ー 3, 4,
15 5, 10ーテトラヒドロアゼピノ [3, 4ーb] インドールー 2 (1 H) ー
カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.19 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 382 (M + H)⁺, 362。

実施例 6 (46) : Nー (3ーメトキシフェニル) ー 1 ー (トリフルオロメ
20 チル) ー 3, 4, 5, 10ーテトラヒドロアゼピノ [3, 4ーb] インド
ールー 2 (1 H) ーカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.97 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 404 (M + H)⁺。

実施例 6 (47) : Nー (4ーメトキシフェニル) ー 1 ー (トリフルオロメ
25 チル) ー 3, 4, 5, 10ーテトラヒドロアゼピノ [3, 4ーb] インド
ールー 2 (1 H) ーカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.93 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 404 (M + H)⁺, 384。

実施例 6 (48) : 1 - (トリフルオロメチル) - N - [2 - (トリフルオ
ロメチル) フェニル] - 3, 4, 5, 10 - テトラヒドロアゼピノ [3, 4
5 - b] インドール - 2 (1 H) - カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.06 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 442 (M + H)⁺, 422。

実施例 6 (49) : N - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - (トリフルオ
ロメチル) - 3, 4, 5, 10 - テトラヒドロアゼピノ [3, 4 - b] イン
10 ドール - 2 (1 H) - カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.26 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 442 (M + H)⁺, 424, 422。

実施例 6 (50) : エチル ({ [1 - (トリフルオロメチル) - 3, 4,
5, 10 - テトラヒドロアゼピノ [3, 4 - b] インドール - 2 (1 H) -
15 イル] カルボニル } アミノ) アセテート

HPLC 保持時間 : 3.75 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 384 (M + H)⁺, 364。

実施例 6 (51) : N - (3 - フルオロフェニル) - 1 - (トリフルオロメ
チル) - 3, 4, 5, 10 - テトラヒドロアゼピノ [3, 4 - b] インドー
20 ル - 2 (1 H) - カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.04 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 392 (M + H)⁺, 372。

実施例 6 (52) : N - ベンジル - 1 - (トリフルオロメチル) - 3, 4,
5, 10 - テトラヒドロアゼピノ [3, 4 - b] インドール - 2 (1 H) -
25 カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.97 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 388 (M + H)⁺, 368。

実施例 6 (53) : N-(4-フルオロフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H)-カルボキサミド

5 HPLC 保持時間 : 4.00 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 392 (M + H)⁺, 372。

実施例 6 (54) : 1-(トリフルオロメチル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H)-カルボキサミド

10 HPLC 保持時間 : 4.19 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 442 (M + H)⁺, 422。

実施例 6 (55) : N-(3, 5-ジクロロフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H)-カルボキサミド

15 HPLC 保持時間 : 4.32 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 442 (M + H)⁺, 422。

実施例 6 (56) : N-(2, 5-ジクロロフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H)-カルボキサミド

20 HPLC 保持時間 : 4.28 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 442 (M + H)⁺, 422。

実施例 6 (57) : N-ペンチル-1-(トリフルオロメチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H)-カルボキサミド

25 HPLC 保持時間 : 4.04 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 368 (M + H)⁺, 348。

実施例 6 (58) : N- (2, 3-ジクロロフェニル) -1- (トリフルオロメチル) -3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.26 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 442 (M+H)⁺, 422。

5

実施例 6 (59) : N- (3-シアノフェニル) -1- (トリフルオロメチル) -3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.97 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 399 (M+H)⁺, 379。

10

実施例 6 (60) : エチル 4- ({ [1- (トリフルオロメチル) -3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -イル] カルボニル } アミノ) ベンゾエート

HPLC 保持時間 : 4.10 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 446 (M+H)⁺, 426。

15

実施例 6 (61) : N- (4-フェノキシフェニル) -1- (トリフルオロメチル) -3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.22 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 466 (M+H)⁺。

20

実施例 6 (62) : エチル 3- ({ [1- (トリフルオロメチル) -3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -イル] カルボニル } アミノ) ベンゾエート

HPLC 保持時間 : 4.10 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 446 (M+H)⁺, 426。

25

実施例 6 (63) : N- (4-シアノフェニル) -1- (トリフルオロメチル)

ル) - 3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール
- 2 (1 H) - カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.95 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 399 ($M + H$)⁺, 379。

- 5 実施例 6 (64) : N- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1- (トリフル
オロメチル) - 3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] イ
ンドール- 2 (1 H) - カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.10 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 410 ($M + H$)⁺, 390。

- 10 実施例 6 (65) : N- (3-クロロ-5-フルオロフェニル) - 1- (ト
リフルオロメチル) - 3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-
b] インドール- 2 (1 H) - カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.19 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 426 ($M + H$)⁺, 406。

- 15 実施例 6 (66) : N- [3- (シクロヘキシルオキシ) フェニル] - 1-
(トリフルオロメチル) - 3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3,
4-b] インドール- 2 (1 H) - カルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.37 分 ; Mass (ESI, Pos. 20V) : m/z 943 ($2M + H$)⁺, 472 ($M +$
 H)⁺。

20

実施例 6 (67) : 6-メトキシ-N- (3-メチルフェニル) - 1- (ト
リフルオロメチル) - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリ
ン- 2-カルボキサミド

TLC : R_f 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

- 25 NMR(DMSO-d₆) : δ 2.25 (s, 3 H), 2.77 (m, 2 H), 3.44 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H),
4.53 (m, 1 H), 6.21 (q, J=7.87 Hz, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 6.98 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 7.14

(t, J=7.69 Hz, 1 H), 7.28 (m, 3 H), 8.93 (s, 1 H), 10.96 (s, 1 H)。

実施例 6 (68) : 1-(3-フルオロフェニル)-N-(3-メチルフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1 H)-カルボキサミド

TLC : R_f 0.56 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(DMSO-d₆) : δ 1.85 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.68 (m, 1 H), 3.01 (m, 2 H), 4.10 (m, 1 H), 6.78 (m, 3 H), 7.08 (m, 5 H), 7.30 (m, 3 H), 7.40 (m, 1 H), 7.49 (d, J=7.51 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 11.10 (s, 1 H)。

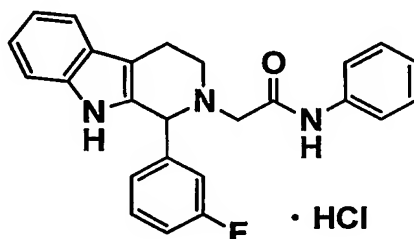
10

実施例 6 (69) : 7-メトキシ-N-(3-メチルフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1 H)-カルボキサミド

TLC : R_f 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

15 NMR(DMSO-d₆) : δ 1.72 (m, 1 H), 2.05 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.73 (m, 1 H), 3.04 (m, 1 H), 3.53 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 4.40 (m, 1 H), 6.55 (q, J=9.40 Hz, 1 H), 6.75 (dd, J=8.70, 2.47 Hz, 1 H), 6.81 (d, J=7.69 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 7.12 (t, J=7.96 Hz, 1 H), 7.24 (m, 3 H), 8.76 (s, 1 H), 11.10 (s, 1 H)。

20 実施例 7 : 2-[1-(3-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル]-N-フェニルアセタミド 塩酸塩



- 1 - (3-フルオロフェニル) - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン (264 mg) のアセトニトリル (3 mL) 溶液に、2-クロロ-N-フェニルアセタミド (168 mg)、炭酸カリウム (274 mg) およびヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (38 mg) を順次加え、3
 5 時間還流した。反応混合物を放冷後、1 N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物のフリー体 (317 mg) を得た。先で得られたフリー体 (240 mg) のジオキサン (1 mL) 溶液に、4 N塩化水素-ジオキサン溶液 (0.15 mL) を加え、室温で10分間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルおよびベンゼンで固化させ、下記物性値を有する塩酸塩 (267 mg) を得た。

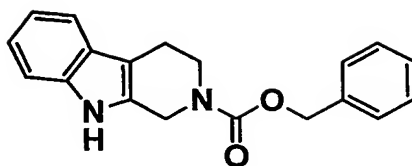
[フリー体]

- 15 TLC : R_f 0.35 (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) ;
 NMR(DMSO-d₆) : δ 2.94 (m, 4 H), 3.31 (m, 2H), 5.02 (s, 1H), 7.05 (m, 4H), 7.33 (m, 7H), 7.61 (m, 2H), 9.71 (s, 1H), 10.47 (s, 1H)。

[塩酸塩]

- TLC : R_f 0.35 (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) ;
 20 NMR(CD₃OD) : δ 3.30 (m, 2 H), 3.68 (m, 2 H), 4.30 (s, 2 H), 6.03 (s, 1 H), 7.24 (m, 8 H), 7.55 (m, 5 H)。

実施例8：ベンジル 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキシレート

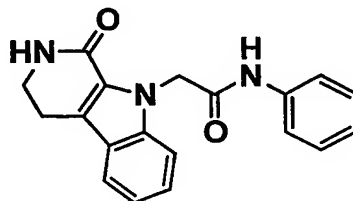


2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン (999 mg) の
 テトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (0.90 mL)
 およびベンジルクロリドカーボネート (0.83 mL) を順次加え、室温で30分
 5 間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層
 を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水
 硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、下記物性値を有する標題化合物
 (1.59 g) を得た。

TLC: R_f 0.42 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

10 NMR(CDCl₃): δ 2.82 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.14 (m,
 2H), 7.38 (m, 7H), 7.83 (m, 1H)。

実施例9: 2-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H- β -
 カルボリン-9-イル)-N-フェニルアセタミド



15

水素化ナトリウム (25 mg, 62.7% in Oil) をジメチルホルムアミド (1 mL)
 に分散し、氷冷下、2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボ
 リン-1-オン (167 mg) を加え、0°Cで10分間攪拌した。反応混合
 物に2-クロロ-N-フェニルアセタミド (119 mg) を加え、室温で3
 20 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出物をろ取した。ろ取物を酢酸エ
 チルに溶解し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで
 乾燥後、減圧下濃縮した。残留物を発汗洗浄 (酢酸エチル, 6 mL) し、下

記物性値を有する標題化合物 (149 mg) を得た。

TLC : Rf 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(DMSO-d₆) : δ 2.95 (t, J=6.87 Hz, 2 H), 3.49 (m, 2 H), 5.45 (s, 2 H), 7.02
 5 (t, J=7.41 Hz, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 7.29 (m, 3 H), 7.54 (m, 3 H), 7.64 (m, 2 H), 10.30
 (s, 1 H)。

実施例 10 : tert-ブチル 3- (シアノメチル) -1H-インドール-1-
 カルボキシレート

1H-インドール-3-イルアセトニトリル (8.0 g) のアセトニトリル (1
 10 50 mL) 溶液にジ-tert-ブチル ジカーボネート (13.5 g) およびジメチ
 ルアミノピリジン (938 mg) を順次加え、室温で攪拌した。反応混合物
 を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン :
 酢酸エチル = 10 : 1 → 5 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物
 (10.5 g) を得た。

15 TLC : Rf 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 1.68 (s, 9 H), 3.78 (d, J=1.28 Hz, 2 H), 7.26-7.33 (m, 1 H),
 7.34 - 7.44 (m, 1 H), 7.49 - 7.57 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 8.17 (d, J=8.06 Hz, 1 H)。

20 実施例 11 : 1- (1H-インドール-3-イル) シクロプロパンカルボニ
 トリル

水酸化カリウム (3.37 g) のジメチルスルホキシド (80 mL) 懸濁液に室
 温で実施例 10 で製造した化合物 (5.12 g) および 1, 2-ジブromoエタン
 (1.74 mL) の tert-ブチルメチルエーテル (20 mL) 溶液を室温で滴下し、
 室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を tert-ブチルメチルエーテルで希釈し、
 25 水に注いだ。水層を 2 N 塩酸で中性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を
 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリ

- カゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５：１）で精製し、標題化合物および１Ｈ－インドール－３－イルアセトニトリルの混合物（１．５ｇ）を得た。これをアセトニトリル（３０ｍＬ）に溶解し、ジ－tert－ブチルジカーボネート（２．６２ｇ）およびジメチルアミノピリジン（１．２２ｍｇ）を室温に加え、一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝２０：１→１０：１）で精製し、tert－ブチル ３－（１－シアノシクロプロピル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（５．２４ｍｇ）を得た。得られた化合物をジクロロメタン（３ｍＬ）溶液に溶解し、トリフルオロ酢酸（４．２６ｍＬ）を室温に加え、２時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣をジクロロメタンに溶解し、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物（３２０ｍｇ）を得た。
- 15 T L C : R f 0.34（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）；
 NMR(CDCl₃) : δ 1.34 - 1.41 (m, 2 H), 1.63 - 1.70 (m, 2 H), 7.12 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 7.17 - 7.29 (m, 2 H), 7.35 - 7.41 (m, 1 H), 7.80 - 7.87 (m, 1 H), 8.08 (s, 1 H)。

- 実施例 12 : tert－ブチル ３－（１－シアノ－１－メチルエチル）－１Ｈ－
 20 インドール－１－カルボキシレート

- 実施例 10 で製造した化合物（５．１２ｍｇ）およびヨウ化メチル（２６０μＬ）の無水ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）および無水テトラヒドロフラン（０．５ｍＬ）混合溶液に氷冷下、水素化ナトリウム（１．６８ｍｇ）を少しずつ加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
- 25

ー（ヘキサン：酢酸エチル＝１０：１）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（３８０ｍｇ）を得た。

TLC：R_f 0.50（ヘキサン：酢酸エチル＝５：１）；

NMR(CDCl₃): δ 1.68 (s, 9 H), 1.85 (s, 6 H), 7.27 - 7.34 (m, 1 H), 7.34 - 7.41 (m, 5
1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.78 - 7.85 (m, 1 H), 8.17 (d, J=8.42 Hz, 1 H)。

実施例 13：２－（１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メチルプロパンニ
トリル

実施例 12 で製造した化合物（３．８ｇ）のジクロロメタン（３０ｍＬ）溶液
10 にトリフルオロ酢酸（２６．２ｍＬ）を室温で加え、２時間攪拌した。反応混合物
を濃縮した。得られた残渣をジクロロメタンに溶解し、１Ｎ水酸化ナトリウ
ム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を
有する標題化合物（２．７ｇ）を得た。得られた化合物は精製することなく、次
の反応に用いた。

15 TLC：R_f 0.17（ヘキサン：酢酸エチル＝５：１）；

NMR(CDCl₃): δ 1.86 (s, 6 H), 7.10 - 7.29 (m, 3 H), 7.35 - 7.43 (m, 1 H), 7.80 -
7.87 (m, J=8.42 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H)。

20 実施例 14：{ [1－（１Ｈ－インドール－３－イル）シクロプロピル] メ
チル } アミン

水素化リチウムアルミニウム（２１．７ｍｇ）の無水テトラヒドロフラン（２
ｍＬ）懸濁液を５０℃に加熱後、実施例 11 で製造した化合物（２６０ｍｇ）
の無水テトラヒドロフラン（３ｍＬ）溶液を滴下し、８０℃で攪拌した。氷
冷下、反応混合物に氷および１Ｎ塩酸を加えて、酸性にした後、セライト（商
25 品名）でろ過した。ろ液に２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にし
た後、セライトでろ過した。ろ液をジクロロメタンで抽出した。有機層を無

水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物（280 mg）を得た。

得られた化合物は精製することなく、次の反応に用いた。

5 T L C : R f 0.33 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=9 : 1 : 0.1) ;

NMR(CDCl₃): δ 0.70 - 0.79 (m, 2 H), 0.79 - 0.88 (m, 2 H), 2.81 (s, 2 H), 7.08 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 7.10 - 7.17 (m, 1 H), 7.17 - 7.24 (m, 1 H), 7.37 (d, J=8.06 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=7.69 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H)。

10 実施例 1 4 (1) : [2 - (1 H-インドール-3-イル) - 2-メチルプロピル] アミン

実施例 1 1 で製造した化合物の代わりに実施例 1 3 で製造した化合物を用いて、実施例 1 4 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

15 T L C : R f 0.46 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=9 : 1 : 0.1) ;

NMR(CDCl₃): δ 1.41 (s, 6 H), 3.00 (s, 2 H), 6.97 (d, J=2.56 Hz, 1 H), 7.03 - 7.12 (m, 1 H), 7.13 - 7.22 (m, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.77 (d, J=7.87 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H)。

20

実施例 1 5 : 1 - (3-フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 9-テトラヒドロスピロ [β-カルボリン-4, 1'-シクロプロパン]

25 実施例 1 4 で製造した化合物（280 mg）の酢酸（5 mL）溶液に 3-フルオロベンズアルデヒド（167 μL）を加え、100℃で攪拌した。反応終了後、酢酸を留去し、残渣をジクロロメタンに溶解後、1 N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣を混

合溶媒（ヘキサン：酢酸エチル＝１：２）で洗浄し、下記物性値を有する標題化合物（２３８ｍｇ）を得た。

TLC：R_f 0.40（酢酸エチル）；

NMR(CDCl₃): δ 0.71 - 0.81 (m, 1 H), 0.81 - 0.92 (m, 1 H), 1.38 - 1.52 (m, 1 H),
5 1.52 - 1.65 (m, 1 H), 2.82 (d, J=13.36 Hz, 1 H), 3.12 (d, J=13.36 Hz, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 6.96 - 7.18 (m, 5 H), 7.20 - 7.28 (m, 1 H), 7.28 - 7.40 (m, 2 H), 7.52 (s, 1 H)。

実施例 15（１）～実施例 15（６）：

実施例 14 で製造した化合物の代わりに相当するアミン誘導体、および 3-フルオロベンズアルデヒドまたはその代わりに相当するカルボニル誘導体を用いて、実施例 15 と同様の操作に付すことにより、以下の標題化合物を得た。

実施例 15（１）：１－（３－フルオロフェニル）－４，４－ジメチル－２，
15 ３，４，９－テトラヒドロ－１Ｈ－β－カルボリン

TLC：R_f 0.69（ジクロロメタン：メタノール：２８％アンモニア水＝９：１：０.１）；

NMR(CDCl₃): δ 1.47 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H), 2.89 (d, J=12.81 Hz, 1 H), 2.94 (d, J=12.81 Hz, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 6.96 - 7.16 (m, 5 H), 7.18 - 7.41 (m, 3 H), 7.64 - 7.76
20 (m, 1 H)。

実施例 15（２）：１－（３－フルオロフェニル）－６－メトキシ－１－メチル－２，３，４，９－テトラヒドロ－１Ｈ－β－カルボリン

TLC：R_f 0.58（酢酸エチル）；

25 NMR(CDCl₃): δ 1.79 (s, 3 H), 2.61 - 2.95 (m, 3 H), 3.09 - 3.20 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 6.85 (dd, J=8.70, 2.47 Hz, 1 H), 6.88 - 6.97 (m, 1 H), 6.97 - 7.10 (m, 3 H), 7.16

- 7.30 (m, 2 H), 7.69 (s, 1 H)。

実施例 15 (3) : 1 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - β - カルボリン

5 TLC : R f 0.59 (酢酸エチル) ;

NMR(DMSO- d_6) : δ 1.67 (s, 3 H), 2.33 - 2.82 (m, 3 H), 2.94 - 3.07 (m, 1 H), 6.91 - 7.16 (m, 5 H), 7.23 - 7.35 (m, 2 H), 7.39 (d, J=7.32 Hz, 1 H), 10.96 (s, 1 H)。

実施例 15 (4) : 1 - [3 - (トリメチルシリル) フェニル] - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - β - カルボリン

10 TLC : R f 0.27 (ジクロロメタン : メタノール : アンモニア水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 0.27 (s, 9 H) 2.76 - 2.88 (m, 1 H) 2.88 - 3.03 (m, 1 H) 3.10 - 3.24 (m, 1 H) 3.36 - 3.48 (m, 1 H) 5.18 (t, J=1.83 Hz, 1 H) 7.07 - 7.18 (m, 2 H) 7.19 - 7.25 (m, 2 H) 7.32 (t, J=7.51 Hz, 1 H) 7.44 - 7.59 (m, 4 H)。

15

実施例 15 (5) : rac - (1 R, 3 S) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - β - カルボリン (シス体)

TLC : R f 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

20 NMR(CDCl₃) : δ 1.36 (d, J=6.41 Hz, 3 H), 2.50 - 2.63 (m, 1 H), 2.82 - 2.93 (m, 1 H), 3.22 - 3.37 (m, 1 H), 5.20 - 5.26 (m, 1 H), 6.99 - 7.25 (m, 6 H), 7.29 - 7.42 (m, 2 H), 7.49 - 7.55 (m, 1 H)。

実施例 15 (6) : rac - (1 R, 3 R) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - β - カルボリン (トランス体)

25

TLC : R_f 0.27 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 1.23 (d, J=6.41 Hz, 3 H) 2.44 - 2.57 (m, 1 H) 2.94 (dd, J=15.56, 4.21 Hz, 1 H) 3.14 - 3.35 (m, 1 H) 5.22 (s, 1 H) 6.87 - 7.06 (m, 3 H) 7.08 - 7.22 (m, 2 H) 7.23 - 7.35 (m, 2 H) 7.55 (dd, J=7.78, 1.19 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H)。

- 5 なお、実施例 15 (5) および実施例 15 (6) の化合物は、[2 - (1 H-インドール-3-イル) - 1 - メチルエチル] アミンと 3-フルオロベンズアルデヒドを反応させることによって得られるジアステレオマー混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離することにより製造した。

- 10 実施例 16 ~ 実施例 16 (23) :

2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1 H- β -カルボリンの代わりに相当するアミン誘導体、および 1-イソシアナト-3-(トリフルオロメチル) ベンゼンの代わりに相当するイソシアネート誘導体を用いて、実施例 1 と同様の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

15

実施例 16 : N-(3, 5-ジメチルフェニル) - 1 - (3-フルオロフェニル) - 1, 9-ジヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン] - 2 (3 H) - カルボキサミド

TLC : R_f 0.41 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

- 20 NMR(DMSO-d₆) : δ 0.69 - 0.81 (m, 1 H), 1.00 - 1.28 (m, 2 H), 1.53 - 1.66 (m, 1 H), 2.21 (s, 6 H), 3.41 (d, J=14.82 Hz, 1 H), 3.64 (d, J=14.82 Hz, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.88 - 6.96 (m, 1 H), 6.97 - 7.20 (m, 6 H), 7.24 (d, J=7.87 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 7.37 - 7.47 (m, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 11.10 (s, 1 H)。

- 25 実施例 16 (1) : N-(2-クロロフェニル) - 7-メトキシ-1-(トリフルオロメチル) - 3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-

b] インドール-2 (1 H) -カルボキサミド

TLC : Rf 0.34 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR(DMSO-d₆) : δ 1.87 (m, 1 H), 2.07 (m, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 3.08 (m, 1 H),
3.56 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 4.38 (m, 1 H), 6.52 (q, J=9.34 Hz, 1 H), 6.75 (dd, J=8.70,
5 2.11 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 7.30 (m, 1 H), 7.40 (m, 1 H),
7.47 (dd, J=7.87, 1.46 Hz, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 11.07 (s, 1 H)。

実施例 16 (2) : 7-メトキシ-N-(2-メトキシフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-

10 b] インドール-2 (1 H) -カルボキサミド

TLC : Rf 0.44 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(DMSO-d₆) : δ 1.82 (m, 1 H), 2.07 (m, 1 H), 2.74 (m, 1 H), 3.06 (m, 1 H),
3.56 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 4.31 (m, 1 H), 6.53 (m, 1 H), 6.75 (dd,
J=8.79, 2.38 Hz, 1 H), 6.87 (m, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 7.09 (m, 1 H), 7.21 (d, J=8.79
15 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J=7.87, 1.46 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 11.06 (s, 1 H)。

実施例 16 (3) : N-(2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-

b] インドール-2 (1 H) -カルボキサミド

20 TLC : Rf 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR(DMSO-d₆) : δ 1.81 (m, 1 H), 2.07 (m, 1 H), 2.73 (m, 1 H), 3.07 (m, 1 H),
3.56 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.36 (m, 1 H), 6.51 (q, J=9.09 Hz, 1 H), 6.75 (dd, J=8.79,
2.38 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 7.15 (m, 4 H), 7.32 (m, 1 H), 8.72 (s, 1 H),
11.08 (s, 1 H)。

25

実施例 16 (4) : N-フェニル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロアゼピノ

[4, 3-b] インドール-2 (1 H) -カルボキサミド

TLC : Rf 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(DMSO-d₆) : δ 1.88 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 3.79 (m, 2 H), 4.73 (s, 2 H),
6.86 (m, 1 H), 6.95 (m, 2 H), 7.18 (m, 3 H), 7.39 (m, 2 H), 7.59 (m, 1 H), 8.33 (s, 1
5 H), 10.86 (s, 1 H)。

実施例 16 (5) : N-(2-クロロフェニル)-3, 4, 5, 6-テトラ
ヒドロアゼピノ [4, 3-b] インドール-2 (1 H) -カルボキサミド

TLC : Rf 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

10 NMR(DMSO-d₆) : δ 1.95 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 3.82 (m, 2 H), 4.71 (s, 2 H),
6.98 (m, 3 H), 7.22 (m, 2 H), 7.35 (dd, J=8.06, 1.46 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=7.14 Hz, 1
H), 7.64 (dd, J=8.06, 1.46 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 10.89 (s, 1 H)。

15 実施例 16 (6) : N-(2-フルオロフェニル)-3, 4, 5, 6-テト
ラヒドロアゼピノ [4, 3-b] インドール-2 (1 H) -カルボキサミド

TLC : Rf 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(DMSO-d₆) : δ 1.90 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 3.79 (m, 2 H), 4.71 (s, 2 H),
7.03 (m, 5 H), 7.23 (m, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 10.87 (s, 1 H)。

20 実施例 16 (7) : N-(3-メチルフェニル)-3, 4, 5, 6-テトラ
ヒドロアゼピノ [4, 3-b] インドール-2 (1 H) -カルボキサミド

TLC : Rf 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

25 NMR(DMSO-d₆) : δ 1.87 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.94 (m, 2 H), 3.78 (m, 2 H),
4.72 (s, 2 H), 6.68 (d, J=7.51 Hz, 1 H), 6.97 (m, 3 H), 7.21 (m, 3 H), 7.58 (m, 1 H),
8.25 (s, 1 H), 10.86 (s, 1 H)。

実施例 16 (8) : 7-メトキシ-N-フェニル-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1 H) -カルボキサミド
TLC : Rf 0.15 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 2.07 (m, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 3.78 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.71
5 (s, 2 H), 6.53 (s, 1 H), 6.74 (dd, J=8.70, 2.38 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 7.01
(m, 2 H), 7.23 (m, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 8.53 (s, 1 H)。

実施例 16 (9) : N-(2-クロロフェニル)-7-メトキシ-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1 H) -
10 カルボキサミド

TLC : Rf 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 2.15 (m, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 3.87 (m, 5 H), 4.78 (s, 2 H), 6.80
(dd, J=8.79, 2.38 Hz, 1 H), 6.93 (m, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 7.30 (dd,
J=8.06, 1.28 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.14 (dd, J=8.33, 1.56 Hz, 1 H)。

15

実施例 16 (10) : 7-メトキシ-N-(3-メチルフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1 H) -
カルボキサミド

TLC : Rf 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

20 NMR(CDCl₃) : δ 2.09 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.95 (m, 2 H), 3.80 (m, 2 H), 3.84
(s, 3 H), 4.72 (s, 2 H), 6.41 (s, 1 H), 6.76 (dd, J=8.79, 2.38 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=6.96
Hz, 1 H), 6.91 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 7.11 (m, 4 H), 8.32 (s, 1 H)。

実施例 16 (11) : N-(2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1 H) -
25 カルボキサミド

T L C : R f 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 2.11 (m, 2 H), 2.97 (m, 2 H), 3.84 (m, 5 H), 4.76 (s, 2 H), 6.67 (d, J=3.66 Hz, 1 H), 6.79 (dd, J=8.79, 2.38 Hz, 1 H), 7.00 (m, 4 H), 7.16 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 8.04 (m, 2 H)。

5

実施例 16 (12) : N- (3, 5-ジクロロフェニル) -7-メトキシ-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1 H) -カルボキサミド

T L C : R f 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

10 NMR(CDCl₃) : δ 2.07 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 3.78 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.69 (s, 2 H), 6.53 (s, 1 H), 6.79 (dd, J=8.78, 2.56 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=2.56 Hz, 1 H), 6.97 (t, J=1.83 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=8.78 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=1.83 Hz, 2 H), 8.19 (s, 1 H)。

15 実施例 16 (13) : N- (3, 5-ジメチルフェニル) -1- (3-フルオロフェニル) -6-メトキシ-1-メチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2 H- β -カルボリン-2-カルボキサミド

T L C : R f 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

20 NMR(DMSO-d₆) : δ 2.12 (s, 3 H), 2.16 (s, 6 H), 2.82 (m, 1 H), 3.08 (m, 1 H), 3.49 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.22 (m, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 6.63 (dd, J=8.79, 2.38 Hz, 1 H), 6.91 (m, 4 H), 7.05 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 7.18 (m, 3 H), 8.58 (s, 1 H), 10.24 (s, 1 H)。

25 実施例 16 (14) : N- (3, 5-ジメチルフェニル) -1- (3-フルオロフェニル) -1-メチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2 H- β -カルボリン-2-カルボキサミド

T L C : R f 0.64 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(DMSO- d_6) : δ 2.14 (s, 3 H), 2.16 (s, 6 H), 2.84 (m, 1 H), 3.13 (m, 1 H), 3.50 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 6.98 (m, 5 H), 7.19 (m, 4 H), 7.45 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 10.42 (s, 1 H)。

- 5 実施例 16 (15) : 1-(3-フルオロフェニル)-N-[3-(トリメチルシリル)フェニル]-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド

TLC : R_f 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

- 10 NMR(DMSO- d_6) : δ 0.22 (s, 9 H), 2.85 (m, 1 H), 3.16 (m, 1 H), 4.32 (dd, $J=14.46, 4.21$ Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 7.08 (m, 6 H), 7.24 (m, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.48 (d, $J=7.87$ Hz, 1 H), 7.54 (m, 2 H), 8.71 (s, 1 H), 11.01 (s, 1 H)。

- 15 実施例 16 (16) : N-(3, 5-ジメチルフェニル)-1-[3-(トリメチルシリル)フェニル]-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド

TLC : R_f 0.31 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5) ;

- 20 NMR(CDCl₃) : δ 0.26 (s, 9 H), 2.27 (s, 6 H), 2.92 (m, 1 H), 3.04 (m, 1 H), 3.50 (m, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.95 (s, 2 H), 7.16 (m, 2 H), 7.30 (m, 3 H), 7.50 (m, 1 H), 7.55 (dd, $J=7.69, 1.28$ Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H)。

- 25 実施例 16 (17) : rac-(1R, 3S)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)-1-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド

TLC : R_f 0.38 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) ;

NMR(CDCl₃) : δ 1.28 (d, $J=6.96$ Hz, 3 H), 2.27 (s, 6 H), 2.84 (m, 1 H), 3.16 (m,

1 H), 4.82 (m, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 6.54 (d, J=1.46 Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.93 (s, 2 H), 7.03 (m, 1 H), 7.18 (m, 3 H), 7.33 (m, 3 H), 7.53 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H)。

実施例 16 (18) : rac- (1 R, 3 R) -N- (3, 5-ジメチルフェニル) -1- (3-フルオロフェニル) -3-メチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2 H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

T L C : R f 0.32 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) ;

NMR(CDCl₃) : δ 1.25 (d, J=6.59 Hz, 3 H), 2.16 (s, 6 H), 2.83 (m, 1 H), 3.24 (m, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.76 (s, 2 H), 6.88 (m, 1 H), 7.06 (m, 3 H), 7.21 (m, 3 H), 7.45 (m, 1 H), 7.58 (s, 1 H)。

実施例 16 (19) : N- (3, 5-ジメチルフェニル) -1- (3-フルオロフェニル) -6- (トリメチルシリル) -1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2 H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

15 T L C : R f 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 0.32 (s, 9 H), 2.28 (s, 6 H), 2.86 - 2.98 (m, 1 H), 2.98 - 3.13 (m, 1 H), 3.37 - 3.52 (m, 1 H), 3.93 (dd, J=14.19, 4.12 Hz, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.94 - 7.04 (m, 3 H), 7.04 - 7.11 (m, 1 H), 7.17 (d, J=7.69 Hz, 1 H), 7.22 - 7.40 (m, 3 H), 7.71 (d, J=0.73 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H)。

20

実施例 16 (20) : N- (3, 5-ジメチルフェニル) -1- (3-フルオロフェニル) -4, 4-ジメチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2 H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

T L C : R f 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

25 NMR(DMSO-d₆) : δ 1.30 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 2.21 (s, 6 H), 2.89 (d, J=14.46 Hz, 1 H), 4.06 (d, J=14.46 Hz, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.94 - 7.22 (m, 7 H),

7.26 - 7.49 (m, 2 H), 7.65 (d, J=7.87 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 10.98 (s, 1 H)。

実施例 16 (21) : N-ベンジル-1-(3-フルオロフェニル)-3,
3-ジメチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2
5 -カルボキサミド

TLC : Rf 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 1.40 (s, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 2.72 (dd, J=15.20, 1.28 Hz, 1 H),
2.97 (dd, J=15.20, 1.28 Hz, 1 H), 4.08 (dd, J=14.92, 4.76 Hz, 1 H), 4.37 (dd, J=14.92,
7.05 Hz, 1 H), 5.27 - 5.38 (m, 1 H), 5.58 (s, 1 H), 6.79 - 6.89 (m, 2H), 6.96 - 7.09 (m,
10 2 H), 7.09 - 7.15 (m, 2 H), 7.15 - 7.33 (m, 6 H), 7.41 (s, 1 H), 7.46 - 7.53 (m, 1 H)。

実施例 16 (22) : N-(3, 5-ジメチルフェニル)-1-(3-フル
オロフェニル)-1, 9-ジヒドロスピロ [β-カルボリン-4, 1'-シ
クロブタン] -2 (3 H) -カルボキサミド

15 TLC : Rf 0.34 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) ;

NMR(CDCl₃) : δ 1.92 - 2.12 (m, 1 H), 2.13 - 2.41 (m, 9 H), 2.43 - 2.77 (m, 1 H),
3.07 - 3.27 (m, 1 H), 3.33 (dd, J=14.09, 1.28 Hz, 1 H), 4.04 (d, J=14.45 Hz, 1 H),
6.47 (s, 1 H), 6.65 - 6.81 (m, 2 H), 6.91 - 7.11 (m, 4 H), 7.13 - 7.36 (m, 5 H), 7.85 (s,
1 H), 7.92 - 8.01 (m, 1 H)。

20

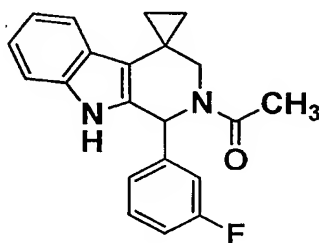
実施例 16 (23) : N-(3, 5-ジメチルフェニル)-1-(3-フル
オロフェニル)-1, 9-ジヒドロスピロ [β-カルボリン-4, 1'-シ
クロペンタン] -2 (3 H) -カルボキサミド

TLC : Rf 0.34 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

25 NMR(CDCl₃) : δ 1.48 - 1.64 (m, 1 H), 1.67 - 1.85 (m, 1 H), 1.88 - 2.18 (m, 5 H),
2.29 (s, 6 H), 2.53 - 2.78 (m, 1 H), 3.13 (d, J=14.27 Hz, 1 H), 3.61 (d, J=14.27 Hz, 1

H), 6.34 (s, 1 H), 6.65 - 6.82 (m, 2 H), 6.92 - 7.04 (m, 3 H), 7.05 - 7.38 (m, 6 H), 7.63 (d, J=7.87 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H)。

実施例 17 : 2-アセチル-1-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,9-テトラヒドロスピロ[β-カルボリン-4,1'-シクロプロパン]



実施例 15 で製造した化合物 (100 mg) のピリジン (2 mL) 溶液に無水酢酸 (36 μL) を加え、室温で撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、0.2N 塩酸および飽和食塩水で順次洗浄し、
10 無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣を tert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (108 mg ; ベージュ粉末) を得た。

TLC : R_f 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(DMSO-d₆) : δ 0.74 - 0.87 (m, 1 H), 1.07 - 1.18 (m, 2 H), 1.52 - 1.68 (m, 1 H),
15 H), 2.12 (s, 3 H), 3.29 (d, J=14.65 Hz, 1 H), 3.55 (d, J=14.65 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.90 - 6.96 (m, 1 H), 6.96 - 7.02 (m, 1H), 7.02 - 7.10 (m, 2 H), 7.10 - 7.20 (m, 1 H), 7.25 (d, J=8.06 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=8.06 Hz, 1 H), 7.35 - 7.47 (m, 1 H), 11.09 (s, 1 H)。

20 実施例 17 (1) ~ 実施例 17 (9) :

実施例 15 で製造した化合物の代わりに相当するアミン誘導体、および無水酢酸またはその代わりに相当するスルホニルハライド誘導体を用いて、実施例 17 と同様の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

実施例 17 (1) : 6-メトキシ-2-[(3-メチルフェニル) スルホニル] -1-(トリフルオロメチル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン

5 TLC : R_f 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 2.33 (s, 3 H), 2.56 (m, 2 H), 3.51 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.06 (m, 1 H), 5.76 (q, J=6.96 Hz, 1 H), 6.84 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 6.90 (m, 1 H), 7.32 (m, 3 H), 7.62 (m, 2 H), 7.95 (s, 1 H)。

10 実施例 17 (2) : 2-(ベンジルスルホニル)-1-(3-フルオロフェニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン

TLC : R_f 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 2.84 (m, 2 H), 3.13 (m, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 4.02 (d, J=13.91 Hz, 1 H), 4.22 (d, J=13.91 Hz, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 7.14 (m, 12 H), 7.54 (m, 2 H)。

15

実施例 17 (3) : rac-(1R, 3S)-2-アセチル-1-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン

TLC : R_f 0.23 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) ;

20 NMR(CDCl₃) : δ 1.12 (d, J=6.96 Hz, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.81 (d, J=15.38 Hz, 1 H), 3.11 (ddd, J=15.56, 6.32, 1.56 Hz, 1 H), 4.46 - 4.72 (m, 1 H), 6.86 - 7.04 (m, 2 H), 7.10 - 7.29 (m, 5 H), 7.32 - 7.41 (m, 1 H), 7.54 (d, J=7.87 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H)。

実施例 17 (4) : 2-アセチル-1-[3-(トリメチルシリル) フェニル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン

25

TLC : R_f 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 0.23 (s, 9 H), 2.20 (s, 3 H), 2.81 - 3.05 (m, 2 H), 3.37 - 3.59 (m, 1 H), 3.83 - 3.98 (m, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.09 - 7.35 (m, 5 H), 7.46 (d, J=7.32 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=7.32 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H)。

- 5 実施例 17 (5) : rac- (1 R, 3 R) - 2 - アセチル - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - β - カルボリン

T L C : R f 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

- 10 NMR(CDCl₃): δ 1.27 (d, J=6.77 Hz, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.85 - 3.01 (m, 1 H), 3.26 - 3.45 (m, 1 H), 4.57 - 4.79 (m, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 6.78 - 6.90 (m, 1 H), 6.98 (d, J=9.52 Hz, 1 H), 7.06 - 7.32 (m, 5 H), 7.48 - 7.56 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H)。

実施例 17 (6) : 2 - アセチル - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - β - カルボリン

- 15 T L C : R f 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 1.42 (s, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 3.25 (d, J=13.91 Hz, 1 H), 3.47 (d, J=13.91 Hz, 1 H), 6.91 - 7.06 (m, 2 H), 7.07 - 7.36 (m, 6 H), 7.70 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H)。

- 20 実施例 17 (7) : 2 - アセチル - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - β - カルボリン

T L C : R f 0.35 (ジクロロメタン : 酢酸エチル = 19 : 1) ;

- 25 NMR(CDCl₃): δ 1.39 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.77 (d, J=15.20 Hz, 1 H), 2.83 (d, J=15.20 Hz, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 6.86 - 6.97 (m, 1 H), 6.98 - 7.05 (m, 1 H), 7.07 - 7.33 (m, 4 H), 7.37 - 7.43 (m, 1 H), 7.50 (d, J=7.32 Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H)。

実施例 17 (8) : 2-アセチル-1-(3-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロブタン]
TLC : Rf 0.43 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR(CDCl₃) : δ 1.87 - 2.09 (m, 1 H), 2.08 - 2.41 (m, 6 H), 2.45 - 2.71 (m, 1 H),
5 3.08 - 3.27 (m, 1 H), 3.33 (d, J=14.09 Hz, 1 H), 4.05 (d, J=13.72 Hz, 1 H), 6.88 -
7.40 (m, 8 H), 7.83 (s, 1 H), 7.91 - 8.02 (m, 1 H)。

実施例 17 (9) : 2-アセチル-1-(3-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロペンタン]
10 TLC : Rf 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
NMR(CDCl₃) : δ 1.44 - 1.62 (m, 1 H), 1.63 - 2.14 (m, 6 H), 2.19 (s, 3 H), 2.55 -
2.81 (m, 1 H), 3.14 (d, J=13.91 Hz, 1 H), 3.62 (d, J=13.91 Hz, 1 H), 6.89 - 7.03 (m, 2
H), 7.03 - 7.39 (m, 6 H), 7.63 (d, J=7.50 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H)。

15 実施例 18 ~ 実施例 18 (7) :

2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリンの代わりに相当するアミン誘導体、およびベンジルクロリドカーボネートの代わりに相当するカーボネート誘導体を用いて、実施例 8 と同様の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

20

実施例 18 : メチル rac-(1R, 3S)-1-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキシレート

TLC : Rf 0.34 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5) ;

25 NMR(CDCl₃) : δ 1.11 (d, J=7.14 Hz, 3 H), 2.75 (d, J=15.56 Hz, 1 H), 3.09 (ddd, J=15.56, 6.59, 2.01 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 4.96 - 5.09 (m, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 6.94 -

7.03 (m, 1 H), 7.11 - 7.36 (m, 6 H), 7.51 - 7.58 (m, 1 H), 7.74 (s, 1 H)。

実施例 18 (1) : イソプロピル rac- (1 R, 3 S) - 1 - (3 - フルオ
ロフェニル) - 3 - メチル - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カ
5 ルボリン - 2 - カルボキシレート

TLC : Rf 0.44 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5) ;

NMR(CDCl₃) : δ 1.12 (d, J=7.14 Hz, 2 H), 1.21 (d, J=6.22 Hz, 2 H), 1.28 (d,
J=6.22 Hz, 3 H), 2.75 (d, J=15.56 Hz, 1 H), 3.09 (ddd, J=15.42, 6.45, 2.11 Hz, 1 H),
4.92 - 5.13 (m, 2 H), 6.36 (s, 1 H), 6.94 - 7.03 (m, 1 H), 7.11 - 7.35 (m, 6 H), 7.54 (d,
10 J=7.51 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H)。

実施例 18 (2) : メチル rac- (1 R, 3 R) - 1 - (3 - フルオロフェ
ニル) - 3 - メチル - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリ
ン - 2 - カルボキシレート

15 TLC : Rf 0.19 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5) ;

NMR(CDCl₃) : δ 1.27 (d, J=6.77 Hz, 3 H), 2.88 (ddd, J=15.47, 3.48, 1.01 Hz, 1
H), 3.20 (ddd, J=15.42, 5.26, 1.10 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 4.62 - 4.76 (m, 1 H), 5.85
(s, 1 H), 6.85 - 6.95 (m, 1 H), 6.96 - 7.04 (m, 1 H), 7.07 - 7.20 (m, 3 H), 7.20 - 7.30
(m, 2 H), 7.52 (dd, J=7.96, 1.19 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H)。

20

実施例 18 (3) : メチル 1 - [3 - (トリメチルシリル) フェニル] -
1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - カルボキシレ
ート

TLC : Rf 0.21 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5) ;

25 NMR(CDCl₃) : δ 0.25 (s, 9 H), 2.75 - 3.03 (m, 2 H), 3.22 (ddd, J=13.55, 11.44,
4.67 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 4.14 - 4.62 (m, 1 H), 6.17 - 6.66 (m, 1 H), 7.10 - 7.22 (m,

3 H), 7.24 - 7.31 (m, 2 H), 7.45 - 7.49 (m, 1 H), 7.53 - 7.59 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H),
7.63 - 7.72 (m, 1 H)。

実施例 18 (4) : イソプロピル rac- (1 R, 3 R) - 1 - (3 - フルオ
5 ロフェニル) - 3 - メチル - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カ
ルボリン - 2 - カルボキシレート

T L C : R f 0.54 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 0.96 (s, 3 H), 1.19 (d, J=6.22 Hz, 3 H), 1.25 (d, J=6.59 Hz, 3
H), 2.82 - 2.91 (m, 1 H), 3.15 - 3.29 (m, 1 H), 4.70 - 4.95 (m, 2 H), 5.79 (s, 1 H),
10 6.83 - 6.94 (m, 1 H), 6.96 - 7.06 (m, 1 H), 7.06 - 7.18 (m, 3 H), 7.18 - 7.30 (m, 2 H),
7.47 - 7.56 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H)。

実施例 18 (5) : イソプロピル 1 - [3 - (トリメチルシリル) フェニ
ル] - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - カルボ
15 キシレート

T L C : R f 0.28 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5) ;

NMR(CDCl₃) : δ 0.25 (s, 9 H), 1.29 (d, J=6.04 Hz, 6 H), 2.77 - 3.03 (m, 2 H),
3.12 - 3.28 (m, 1 H), 4.12 - 4.60 (m, 1 H), 4.94 - 5.07 (m, 1 H), 6.19 - 6.69 (m, 1 H),
7.09 - 7.22 (m, 3 H), 7.23 - 7.31 (m, 2 H), 7.44 - 7.49 (m, 1 H), 7.53 - 7.59 (m, 1 H),
20 7.63 (s, 2 H)。

実施例 18 (6) : メチル 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3, 3 - ジメ
チル - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - カルボ
キシレート

25 T L C : R f 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 1.36 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H), 2.87 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 6.28 (s,

1 H), 6.83 - 6.94 (m, 1 H), 6.94 - 7.01 (m, 1 H), 7.01 - 7.08 (m, 1 H), 7.09 - 7.29 (m, 3 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.52 (d, J=7.51 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H)。

実施例 18 (7) : イソプロピル 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3, 3 - ジメチル - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - カルボキシレート

TLC : R_f 0.60 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 1.13 (d, J=6.22 Hz, 3 H), 1.28 (d, J=6.41 Hz, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 2.87 (s, 2 H), 4.92 - 5.02 (m, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 6.83 - 6.94 (m, 1 H), 6.95 - 7.02 (m, 1 H), 7.02 - 7.08 (m, 1 H), 7.09 - 7.29 (m, 3 H), 7.36 (dd, J=7.60, 1.56 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=7.32 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H)。

実施例 19 : 3 - フルオロ - N - [2 - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) エチル] ベンズアミド

15 [2 - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) エチル] アミン (86 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (87 mg)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 1 塩酸塩 (123 mg) および 3 - フルオロ安息香酸 (90 mg) の無水ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物に氷水を加え、
20 酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 \rightarrow 1 : 2) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (106 mg) を得た。

TLC : R_f 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

25 NMR(CDCl₃) : δ 3.04 - 3.13 (m, 2 H), 3.79 (q, J=6.65 Hz, 2 H), 6.17 (s, 1 H), 7.09 (dd, J=7.87, 4.76 Hz, 1 H), 7.13 - 7.23 (m, 2 H), 7.29 - 7.52 (m, 3 H), 7.97 (dd,

J=7.87, 1.46 Hz, 1 H), 8.33 (dd, J=4.76, 1.46 Hz, 1 H), 8.99 (s, 1 H)。

実施例 20 : 8-(3-フルオロフェニル)-6, 9-ジヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン

- 5 実施例 19 で製造した化合物 (70 mg) およびオキシ塩化リン (3.0 g) の混合物を 120℃ で 8 時間撹拌した。反応混合物を冷却後、濃縮した。残渣に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) で精製し、
- 10 下記物性値を有する標題化合物 (28 mg) を得た。

TLC : R_f 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

- NMR(CDCl₃) : δ 2.91 - 3.00 (m, 2 H), 4.04 - 4.12 (m, 2 H), 7.05 (dd, J=7.96, 4.85 Hz, 1 H), 7.18 - 7.25 (m, 1 H), 7.42 - 7.51 (m, 1 H), 7.52 - 7.58 (m, 1 H), 7.58 - 7.64 (m, 1 H), 7.80 (dd, J=4.85, 1.56 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J=7.96, 1.56 Hz, 1 H), 10.33
- 15 (s, 1 H)。

実施例 21 : 8-(3-フルオロフェニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン

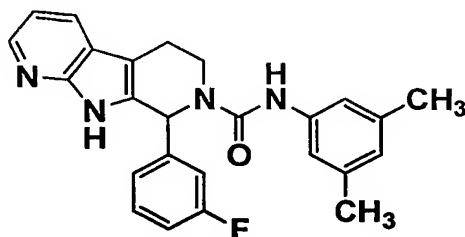
- 実施例 20 で製造した化合物 (26 mg) のメタノール (2 mL) 溶液に
- 20 水素化ホウ素ナトリウム (18.6 mg) を少しずつ加え、室温で撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルおよびジクロロメタンに溶解した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (25 mg) を得た。得られた化合物は精製することなく、次の反応に用いた。

- 25 TLC : R_f 0.62 (ジクロロメタン : メタノール : 28%アンモニア水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR(CDCl₃): δ 2.70 - 2.94 (m, 2 H), 3.07 - 3.20 (m, 1 H), 3.27 - 3.39 (m, 1 H), 5.24 (s, 1 H), 6.92 (dd, J=7.69, 4.94 Hz, 1 H), 6.98 - 7.11 (m, 2 H), 7.13 - 7.20 (m, 1 H), 7.28 - 7.38 (m, 1 H), 7.53 (dd, J=4.94, 1.56 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J=7.69, 1.56 Hz, 1 H), 11.04 (s, 1 H)。

5

実施例 22 : N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 8 - (3-フルオロフェニル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキサミド



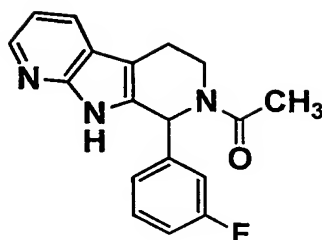
10 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリンの代わりに実施例 21 で製造した化合物、および1-イソシアナト-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンの代わりに1-イソシアナト-3, 5-ジメチルベンゼンを用いて、実施例 1 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

15 T L C : R f 0.15 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(DMSO-d₆): δ 2.21 (s, 6 H), 2.69 - 2.96 (m, 2 H), 3.06 - 3.20 (m, 1 H), 4.28 (dd, J=14.01, 4.30 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.99 - 7.20 (m, 6 H), 7.36 - 7.46 (m, 1 H), 7.90 (dd, J=7.51, 1.46 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=4.67, 1.56 Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 11.55 (s, 1 H)。

20

実施例 23 : 7-アセチル-8-(3-フルオロフェニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン



実施例 15 で製造した化合物の代わりに実施例 21 で製造した化合物を用いて、実施例 17 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

5 TLC : Rf 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 2.22 (s, 3 H), 2.78 - 3.03 (m, 2 H), 3.34 - 3.55 (m, 1 H), 3.93 (dd, J=14.45, 4.21 Hz, 1 H), 6.92 - 7.06 (m, 2 H), 7.07 - 7.15 (m, 2 H), 7.19 (d, J=7.50 Hz, 1 H), 7.22 - 7.35 (m, 1 H), 7.65 - 7.97 (m, 2 H), 11.19 (s, 1 H)。

10 実施例 24 : 1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イルスルホニル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - β - カルボリン

1 - (3 - フルオロフェニル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - β - カルボリン (150 mg) のアセトニトリル (3 mL) 溶液に 1 - (1 H - イミダゾール - 1 - イルスルホニル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム トリフルオロメタンスルホネート (270 mg) およびトリエチルアミン (307 μ L) を加え、室温で攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解後、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、下記物性値を有する標
20 題化合物 (54 mg) を得た。

Rf : 0.60 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 2.49 - 2.67 (m, 1 H), 2.75 - 2.85 (m, 1 H), 3.35 - 3.48 (m, 1 H),

4.04 - 4.17 (m, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 6.88 (dd, J=1.65, 0.92 Hz, 1 H), 6.92 - 7.00 (m, 2 H), 7.00 - 7.40 (m, 6 H), 7.47 (d, J=7.69 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J=1.28, 0.92 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H)。

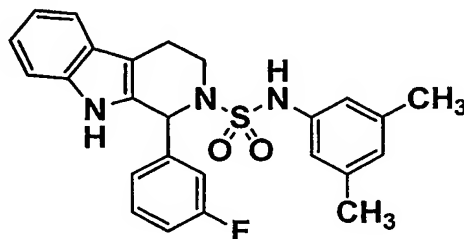
- 5 実施例 25 : 1 - { [1 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル] スルホニル } - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム トリフルオロメタンスルホネート

実施例 24 で製造した化合物 (50 m g) をジクロロメタン (2 m L) およびクロロホルム (2 m L) に溶解し、氷冷下、メチル トリフルオロメタンスルホネート (14.3 μ L) を加え、1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、
10 下記物性値を有する標題化合物を得た。得られた化合物は精製せずに次の反応に用いた。

T L C : R f 0.57 (ブタノール : 酢酸エチル : 水 = 4 : 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 2.58 - 2.93 (m , 2 H) , 3.34 (s , 3 H) , 3.43 - 3.67 (m , 1 H) , 4.11 -
15 4.27 (m , 1 H) , 6.69 (s , 1 H) , 6.75 - 6.83 (m , 1 H) , 6.92 - 7.00 (m , 1 H) , 7.01 - 7.15 (m , 3 H) , 7.17 - 7.29 (m , 1 H) , 7.28 - 7.41 (m , 2 H) , 7.42 - 7.56 (m , 2 H) , 9.52 (s , 1 H) , 10.04 (s , 1 H) 。

- 実施例 26 : N - (3 , 5 - ジメチルフェニル) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - スルホンアミド
20



実施例 25 で製造した化合物のアセトニトリル (3 m L) 溶液に 3 , 5 -

ジメチルアニリン (16 μ L) を加え、65℃で一晩、85℃で8時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、濃縮した。残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (22 mg) を得た。

- 5 TLC: R_f 0.72 (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) ;
NMR(CDCl₃): δ 2.00 (s, 6 H), 2.73 (m, 2 H), 3.21 (m, 1 H), 3.98 (m, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 6.44 (s, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 7.10 (m, 7 H), 7.47 (d, J=7.69 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H)。

10 生物学の実施例1：受容体結合実験

- ラット脳膜標品を用いて、MBRに対する本発明化合物の親和性を測定した。なお、本発明の測定法は以下の如く本発明化合物を評価するために測定精度の向上および測定感度の改良を加えたものである。ウイスター (Wistar) 系雄性ラットを断頭して全脳を摘出した後、小脳を取り除いた。氷冷した50 mmol/L トリスー塩酸緩衝液 (pH 7.4) を加えてホモジナイズした後、遠心し得られた沈渣を洗いこんだ後、再懸濁して約1 mg/ml となるように調製したものを、結合実験に用いるラット脳膜標品とした。結合実験はMBR選択的リガンドとして [³H] PK11195 を用いて行なった。なお、PK11195 はMBR選択的リガンド (1-(2-クロロフェニル)-N-メチル-N-(1-メチルプロピル)-3-イソキノリンカルボキサミド) としてヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Eur. J. Pharmacol.), 119, 153~167 頁, 1985 年に記載されている。

- 飽和実験において全結合量を求める場合は、膜標品、種々の濃度の [³H] PK11195、最終濃度 0.5 vol % のジメチルスルホキシド (DMSO) および50 mmol/L トリスー塩酸緩衝液 (pH 7.4) を混和し (全量 200 μ L)、室温で1時間インキュベーションした。非特異的結合量を求める場合は、D

MSOの代わりに最終濃度 $20 \mu\text{mol/L}$ の PK11195 を加えて1時間インキュベーションした。ハーベスターを用いて0.3%ポリエチレンイミンで前処理したGF/Bフィルター上に急速ろ過し、 50 mmol/L トリス-塩酸緩衝液 (pH7.4) で2回洗浄した。フィルターを乾燥後、放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定した。結合実験により得られたデータについて、解析ソフトKELL (Ver.6, BIOSOFT) を用いてスキッチャード (Scatchard) 解析を行ない、解離定数 (K_D 値) を求めた。

競合実験において全結合量を求める場合は、膜標品、最終濃度 0.5 あるいは 1 nmol/L の [^3H] PK11195、最終濃度 0.5 v o l % の DMSO および 50 mmol/L トリス-塩酸緩衝液 (pH7.4) を混和し (全量 $200 \mu\text{l}$)、室温で1時間インキュベーションした。非特異的結合量を求める場合は、DMSOのかわりに最終濃度 $20 \mu\text{mol/L}$ の PK11195 を加え、また本発明化合物の親和性を求める場合はDMSOの代わりに最終濃度 10 pmol/L ~ $1 \mu\text{mol/L}$ の本発明化合物のDMSO溶液を加えてインキュベーションした。1時間後に、上記の方法で吸引ろ過し、フィルター上の放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定した。得られたデータから、 [^3H] PK11195 の特異的結合量を50%にまで抑制するために必要な本発明化合物の濃度 (IC_{50} 値) を求めた。阻害定数 (K_i 値) は、 K_D 値と IC_{50} 値を用いてチェン (Cheng) とプルソフ (Prusoff) の式 (バイオケミカル・ファルマコロジー (Biochem. Pharmacol.), 22, 3099~3108 頁, 1973 年) に従い算出した。

その結果、本発明化合物はMBRに対して高い親和性を有することが明らかとなった。

例えば、実施例17の化合物の K_i 値は 21 nM であった。

25

生物学的実施例2：抗ストレス作用の検討

- ウイスター (Wistar) 系雄性ラットを用い、心理的ストレッサーを負荷した (ブレイン・リサーチ(Brain Res.), 641, 21~28 頁, 1994 年)。中央にプラットフォームを設けた容器に約 10 cm の深さまで水を貯めた。媒体あるいは本発明化合物 (実施例 17 の化合物を 10 mg/kg の用量で経口投与した
- 5 30 分後にストレッサー負荷を開始し、1 時間後に脱糞数を数えた (各群 10 匹)。投与および、ストレッサーを負荷しなかったラットは 1 時間にほとんど脱糞をすることはなかった。一方、ストレッサー負荷した媒体処置群には顕著な脱糞が認められた (平均 8.0 個)。しかし、本発明化合物は媒体処置群より有意に脱糞数を抑制することが判明した (平均 5.4 個)。この結果から、
- 10 本発明化合物が抗ストレス作用を有することが明らかとなった。

製剤例 1 :

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 10 mg の活性成分を含有する錠剤 1 万錠を得た。

- 15 ・N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 4, 9-テトラ
ヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド . . . 100 g
・カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) . . . 20.0 g
・ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) . . . 10.0 g
・微結晶セルロース . . . 870 g

20

製剤例 2 :

以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5 ml ずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 1 万本を得た。

- 25 ・N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 4, 9-テトラ
ヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド . . . 200 g

・マンニトール

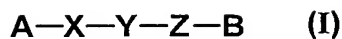
・・・ 2 k g

・蒸留水

・・・ 5 0 L

請 求 の 範 囲

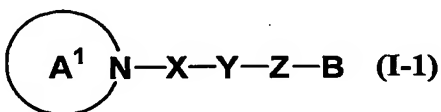
1. 一般式 (I)



- 5 (式中、Aは置換基を有していてもよい環状基を表わし、X、YおよびZはそれぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1～3のスペーサーを表わし、Bは置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表わす。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。

10

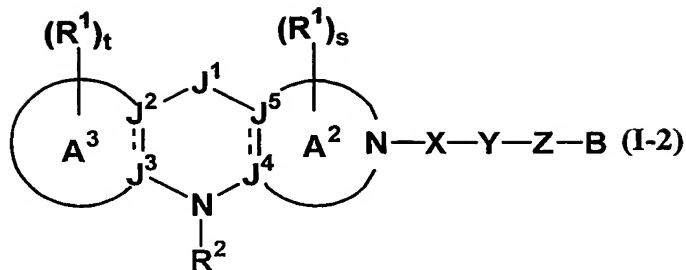
2. 一般式 (I-1)



- (式中、環A¹は置換基を有していてもよい二環、三環または四環式含窒素複素環を表わし、その他の記号は請求の範囲1記載と同じ意味を表わす。ただし、環A¹は2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン環、
15 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1-ベンズアゼピン環、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンズオキサゼピン環、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2, 3-d]アゼピン環または5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ[3, 2-d]アゼピン環を表わさないものとする。)で示される請求の範囲1記載の化合物。
20

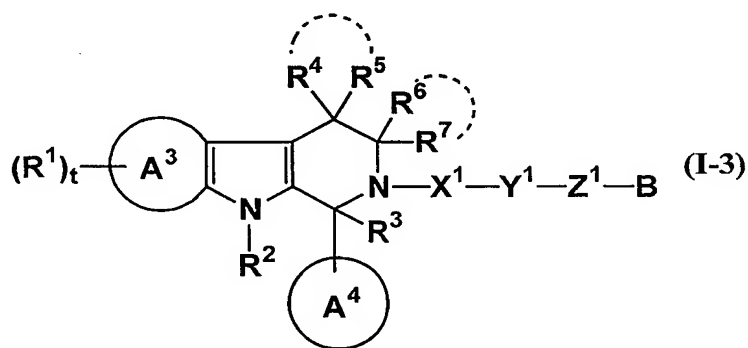
3. 環A¹が置換基を有していてもよい三環式または四環式含窒素複素環である請求の範囲2記載の化合物。

25 4. 一般式 (I-2)



- (式中、環 A^2 は単環式含窒素複素環を表わし、環 A^3 は単環式炭素環または単環式複素環を表わし、複数の R^1 はそれぞれ独立して置換基を表わし、 R^1 が複数である場合、2つの R^1 が一緒になって置換基を有していてもよい環状
- 5 基を形成してもよく、 R^2 は水素原子または置換基を表わし、 t および s はそれぞれ独立して 0 または 1 ~ 5 の整数を表わすが、 t および s の和は 5 以下であり、 J^1 は結合手、置換基を有していてもよい炭素原子、置換基を有していてもよい窒素原子、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を表わし、 J^2 、 J^3 、 J^4 および J^5 はそれぞれ独立して、炭素原子または窒素原子
- 10 を表わし、 $-----$ は一重結合または二重結合を表わし、その他の記号は請求の範囲 1 記載と同じ意味を表わす。) で示される請求の範囲 3 記載の化合物。

5. 一般式 (I-3)



- 15 (式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、水素原子または置換基を表わすか、 R^4 と R^5 、および / または R^6 と R^7 は結合する炭素原子と一緒に、置換基を有していてもよい環状基を表わしてもよく、環 A^4 は置換基を有していてもよい環状基を表わし、 X^1 および Z^1 はそれぞれ独

- 立して、結合手、置換基を有していてもよいC 1～3アルキレン基、置換基を有していてもよいC 2～3アルケニレン基または置換基を有していてもよいC 2～3アルキニレン基を表わし、Y¹は—C(=O)—、—C(=S)—、—C(=O)NR¹⁰³—、—SO₂—、—C(=O)O—または—SO₂NR¹⁰³—基を表わし、R¹⁰³は水素原子または置換基を表わし、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷で示される置換基数の和は4以下であり、その他の記号は請求の範囲1および4記載と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲4記載の化合物。
- 10 6. R⁴およびR⁵が同時に置換基を表わすか、またはR⁴とR⁵が結合する炭素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい環状基を表わす請求の範囲5記載の化合物。
- 15 7. R³が置換基を表わす請求の範囲5記載の化合物。
8. R⁶およびR⁷が同時に置換基を表わすか、またはR⁶とR⁷が結合する炭素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい環状基を表わす請求の範囲5記載の化合物。
- 20 9. 環A³が単環式複素環である請求の範囲5記載の化合物。
10. Bが置換基を有していてもよいC 3～10の単環または二環式炭素環または置換基を有していてもよい3～10員の単環または二環式複素環である請求の範囲5記載の化合物。
- 25 11. 環A⁴が置換基を有していてもよいC 3～10の単環または二環式炭

素環または置換基を有していてもよい 3 ～ 10 員の単環または二環式複素環である請求の範囲 5 記載の化合物。

12. Y¹が-C(=O)-または-C(=O)NR¹⁰³-である請求の範囲 5 記載の化合物。

13. (1)N-(3, 5-ジメチルフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド、
 (2)N-(3-メチルフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド、
 (3)N-(3, 5-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド、
 (4)6-メトキシ-N-(3-メチルフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド、
 (5)6-メトキシ-N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド、
 (6)N-(3, 5-ジクロロフェニル)-6-メトキシ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド、
 (7)1-(3-フルオロフェニル)-N-フェニル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド、
 (8)1-(3-フルオロフェニル)-N-(3-メチルフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド、
 (9)N-(3, 5-ジメチルフェニル)-1-(3-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド、
 (10)2-アセチル-1-(3-フルオロフェニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン、

- (11) 2- ({ [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] チオ} アセチル) - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン、
- (12) 2- { [(2, 5-ジメトキシフェニル) チオ] アセチル} - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン、
- 5 (13) 6-メトキシ-1- (トリフルオロメチル) - 2- ({ [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] チオ} アセチル) - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン、
- (14) 2- { [(2, 5-ジメトキシフェニル) チオ] アセチル} - 6-メトキシ-1- (トリフルオロメチル) - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン、
- 10 (15) 6-メトキシ-N- (3-メチルフェニル) - 1- (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド、
- (16) N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 1- (3-フルオロフェニル) - 1, 9-ジヒドロスピロ [β -カルボリン-4, 1'-シクロプロパン] - 2 (3H) -カルボキサミド、
- 15 (17) r a c - (1R, 3S) - N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 1- (3-フルオロフェニル) - 3-メチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド、
- 20 (18) r a c - (1R, 3R) - N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 1- (3-フルオロフェニル) - 3-メチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド、
- (19) N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 1- (3-フルオロフェニル) - 6- (トリメチルシリル) - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキサミド、
- 25 (20) N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 1- (3-フルオロフェニル) - 4,

4-ジメチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド、

(21) 2-アセチル-1-(3-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 9-テトラヒドロスピロ[β-カルボリン-4, 1'-シクロプロパン]、

5 (22) 2-(ベンジルスルホニル)-1-(3-フルオロフェニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン、

(23) rac-(1R, 3R)-2-アセチル-1-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン、

(24) メチル 1-(3-フルオロフェニル)-3, 3-ジメチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキシレート、および
10 (25) N-(3, 5-ジメチルフェニル)-8-(3-フルオロフェニル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-カルボキサミド

から選択される請求の範囲4記載の化合物。

15

14. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

20 15. ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体介在性疾患の予防および／または治療剤である請求の範囲14記載の医薬組成物。

16. ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体介在性疾患がストレスに起因する疾患である請求の範囲15記載の医薬組成物。

25

17. ストレスに起因する疾患が、ストレスに起因する中枢性疾患、スト

レスに起因する呼吸器系疾患および／またはストレスに起因する消化器系疾患である請求の範囲 1 6 記載の医薬組成物。

1 8. ストレスに起因する中枢性疾患が不安関連疾患、睡眠障害、うつ病
5 および／またはてんかんであり、ストレスに起因する呼吸器系疾患が喘息で
あり、ストレスに起因する消化器系疾患が過敏性腸症候群である請求の範囲
1 7 記載の医薬組成物。

1 9. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、N-
10 オキシド体、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを含有してなる中枢
性疾患、呼吸器系疾患および／または消化器系疾患の予防および／または治
療剤。

2 0. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その
15 N-オキシド体、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、抗不安薬、
抗うつ薬、抗パーキンソン薬、統合失調治療薬、抗てんかん薬、喘息治療薬、
消化性潰瘍治療薬、消化管機能調整薬、止瀉薬、瀉下薬、血圧降下薬、抗不
整脈薬、強心薬および排尿障害治療薬から選択される 1 種以上とを組み合わ
せてなる医薬。

20

2 1. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その
N-オキシド体、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳
動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるミトコンドリアベン
ゾジアゼピン受容体介在性疾患の予防および／または治療方法。

25

2 2. ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体介在性疾患の予防および／

または治療剤を製造するための請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009071

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D215/08, 217/06, 471/04, 487/04, 471/14, 471/10, A61K31/47, 31/472, 31/437, 31/4375, 31/55, 31/438, A61P1/00, 11/06, 25/08, 25/20, 25/22, 25/24, 3/00, 5/16, 9/00, 13/00, 15/00, 17/00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D215/08, 217/06, 471/04, 487/04, 471/14, 471/10, A61K31/47, 31/472, 31/437, 31/4375, 31/55, 31/438

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2001-072679 A (Adir et Co.), 21 March, 2001 (21.03.01), Full text; particularly, Claims; examples & EP 1070716 A1 & FR 2796644 A & US 6350757 B1 & CN 1282743 A	1-20, 22
X	WO 2002/053565 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 July, 2002 (11.07.02), Full text; particularly, Claims; examples & JP 2004-083597 A & EP 1354884 A1 & US 2004/0072833 A1 & KR 2003070593 A & NO 200302956 A & AU 2002226674 A	1-4, 14-20, 22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
14 September, 2004 (14.09.04)

Date of mailing of the international search report
05 October, 2004 (05.10.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009071

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1444980 A (VSESOJUZNY NAUCHNOISLEDOVATELSKY KHMIIKO-FARM ATSEVTICHESKY INSTITUT IMENIS. ORDZHONIKIDZE), 04 August, 1976 (04.08.76), Full text; particularly, Claims; test examples & DE 2356091 A & US 3959470 A & FR 2207727 A	1-3, 14-20, 22
X	WO 2002/081471 A1 (NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.), 17 October, 2002 (17.10.02), Full text; particularly, Claims; examples & JP 2004-525178 A & EP 1377578 A1 & US 2004/132735 A1	1, 14-20, 22
X	WO 2002/064590 A2 (LILLY ICOS LLC), 22 August, 2002 (22.08.02), Full text; particularly, Claims; examples & JP 2004-518729 A & EP 1360185 A2 & US 2004/122035 A1	1-5, 9-12, 14
X	WO 2002/064591 A2 (LILLY ICOS LLC), 22 August, 2002 (22.08.02), Full text; particularly, Claims; examples & JP 2004-518730 A & EP 1360186 A2 & US 2004/116458 A1	1-5, 9-12, 14
X	WO 2001/087038 A2 (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.), 22 November, 2001 (22.11.01), Full text; particularly, Claims; examples & JP 2003-533453 A & EP 1289985 A2 & US 2002/010189 A1	1-5, 9-12, 14
X	WO 97/43287 A1 (ICOS CORP.), 20 November, 1997 (20.11.97), Full text; particularly, Claims; examples & US 6306870 B1	1-5, 9-12, 14
X	WO 2002/088123 A1 (LILLY ICOS LLC), 07 November, 2002 (07.11.02), Full text; particularly, Claims; examples & EP 1383765 A1 & US 2004/147542 A1	1-5, 9-12, 14
X	JP 09-508113 A (Laboratoires Glaxo Welcome S.A.), 19 August, 1997 (19.08.97), Full text; particularly, intermediates 1 to 87 & WO 95/19978 A1 & EP 740668 A1 & US 5859006 A & CN 1224720 A	1-5, 9-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009071

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WANG, Haishan et al., Synthesis and Evaluation of Tryprostatin B and Demethoxyfumitremorgin C Analogues, Journal of Medicinal Chemistry, 2000, Vol.43, No.8, pages 1577 to 1585	1-5,9-12
X	LOVE, Brian E. et al., Preparation of 1-Aryl- β -carbolines, Journal of Organic Chemistry, 1994, Vol.59, No.11, p. 3219-22	1-5,9-11
P,X	WO 2003/068753 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 August, 2003 (21.08.03), Full text; particularly, Claims; examples & AU 2003211951 A	1,14-20,22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009071

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 21 pertains to methods for treatment of the human body by surgery or therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

A chemical structure common among the compounds of claims 1-13 is known as apparent from the fact that it is described in the document shown in Box C. It is also known that compounds having the chemical structure are useful in treatments for diseases such as depression, anxiety, and sleep disorders. The chemical structure cannot hence be considered to be a technical feature which contributes to the prior art.

Consequently, claims 1-20 and 22 are not considered to have a common special technical feature. Therefore, these inventions cannot be considered to be so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009071

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 19/00, 27/00, 29/00, 35/00, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

<With respect to subject matter for search>

Claims 3-9 involve an extremely large number of compounds. However, the compounds which are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to an extremely small part of the compounds claimed therein. The compounds claimed are not sufficiently supported in the meaning of Article 6 of the PCT.

Therefore, a search was made for the part which is disclosed in and supported by the description, i.e., mainly for the compounds represented by the general formula (I-3) shown in claim 5 in which B is a cyclic group.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)).

Int. Cl⁷ C07D215/08, 217/06, 471/04, 487/04, 471/14, 471/10, A61K31/47, 31/472, 31/437, 31/4375, 31/55, 31/438, A61P1/00, 11/06, 25/08, 25/20, 25/22, 25/24, 3/00, 5/16, 9/00, 13/00, 15/00, 17/00, 19/00, 27/00, 29/00, 35/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D215/08, 217/06, 471/04, 487/04, 471/14, 471/10, A61K31/47, 31/472, 31/437, 31/4375, 31/55, 31/438

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2001-072679 A (アディール エ コンパニー) 2001.03.21 全文、特に特許請求の範囲及び実施例参照 &EP 1070716 A1 &FR 2796644 A &US 6350757 B1 &CN 1282743 A	1-20, 22
X	WO 2002/053565 A1 (小野薬品工業株式会社) 2002.07.11 全文、特に特許請求の範囲及び実施例参照 &JP 2004-083597 A &EP 1354884 A1 &US 2004/0072833 A1 &KR 2003070593 A &NO 200302956 A &AU 2002226674 A	1-4, 14-20, 22

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14.09.2004

国際調査報告の発送日

05.10.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳予子

4 P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	GB 1444980 A (VSESOJUZNY NAUCHNOISSEDOVATELSKY KHIMIKO-FARM ATSEVTICHESKY INSTITUT IMENIS. ORDZHONIKIDZE) 1976. 08. 04 全文、特に特許請求の範囲及び試験例参照 &DE 2356091 A &US 3959470 A &FR 2207727 A	1-3, 14-20, 22
X	WO 2002/081471 A1 (NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M. B. H.) 2002. 10. 17 全文、特に特許請求の範囲及び実施例参照 &JP 2004-525178 A &EP 1377578 A1 &US 2004/132735 A1	1, 14-20, 22
X	WO 2002/064590 A2 (LILLY ICOS LLC) 2002. 08. 22 全文、特に特許請求の範囲及び実施例参照 &JP 2004-518729 A &EP 1360185 A2 &US 2004/122035 A1	1-5, 9-12, 14
X	WO 2002/064591 A2 (LILLY ICOS LLC) 2002. 08. 22 全文、特に特許請求の範囲及び実施例参照 &JP 2004-518730 A &EP 1360186 A2 &US 2004/116458 A1	1-5, 9-12, 14
X	WO 2001/087038 A2 (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.) 2001. 11. 22 全文、特に特許請求の範囲及び実施例参照 &JP 2003-533453 A &EP 1289985 A2 &US 2002/010189 A1	1-5, 9-12, 14
X	WO 97/43287 A1 (ICOS CORPORATION) 1997. 11. 20 全文、特に特許請求の範囲及び実施例参照 &US 6306870 B1	1-5, 9-12, 14
X	WO 2002/088123 A1 (LILLY ICOS LLC) 2002. 11. 07 全文、特に特許請求の範囲及び実施例参照 &EP 1383765 A1 &US 2004/147542 A1	1-5, 9-12, 14
X	JP-09-508113 A (ラボラトワール、グラクソ、ウェルカム、 ソシエテ、アノニム) 1997. 08. 19 全文、特に中間体 1 ~ 8 7 参照 &WO 95/19978 A1 &EP 740668 A1 &US 5859006 A &CN 1224720 A	1-5, 9-12
X	WANG, Haishan et al., Synthesis and Evaluation of Tryprostatin B and Demethoxyfumitremorgin C Analogues, Journal of Medicinal Chemistry, 2000, Vol. 43, No. 8, p. 1577-1585	1-5, 9-12
X	LOVE, Brian E. et al., Preparation of 1-Aryl- β -carbolines, Journal of Organic Chemistry, 1994, Vol. 59, No. 11, p. 3219-22	1-5, 9-11

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (2004年1月)

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 21 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

請求の範囲 21 は手術又は治療による人体の処置方法に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1 ~ 13 に記載される化合物群に共通する化学構造は、C欄に提示した文献に記載されるように公知であり、また、当該化学構造を有する化合物がうつ病、不安、睡眠障害等の疾患の治療に有用であることも知られているから、当該化学構造が先行技術に対して貢献する技術的特徴であるとはいえない。

したがって、請求の範囲 1 ~ 20 及び 22 は、特別な技術的特徴を共有するものとはいえないから、これらの一群の発明は単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとはすることができない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<調査の対象について>

請求の範囲3～9は、非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT第5条の意味において開示されているのは、これらの請求の範囲に記載された化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT第6条の意味で十分に裏付けられているとはいえない。

よって、調査は、明細書に開示され、裏付けられている部分、すなわち、請求の範囲5に記載の一般式(I-3)においてBが環状基である化合物を中心に行った。